

Combattere il virus con la diffusione "virale" della conoscenza nella rete

How to fight the virus by "virally" releasing knowledge on the net

Alessandro Zanforlin

Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano

Allo scoppiare dell'epidemia in Italia le informazioni sul COVID-19 che arrivavano dalla Cina erano ancora poche, frammentarie, talvolta contraddittorie, anche a causa della disinformazione che viaggiava sui *social network* e in alcuni media. Era cruciale raccogliere informazioni reali, attendibili ed utili ad affrontare l'epidemia, strutturarle e condividerle per diffondere il più possibile le conoscenze in merito.

Inizialmente, a partire da un consistente gruppo di Pneumologi su *WhatsApp* è stato possibile reclutare un gruppo di lavoro per realizzare un set informativo di diapositive sugli aspetti principali del COVID-19. Al gruppo presero parte anche colleghi provenienti dalle prime zone della Lombardia e del Veneto colpite dall'epidemia, che per primi ci parlarono di vestizione con protezione integrale, massiccio afflusso di pazienti, apertura di nuove terapie semi-intensive di emergenza, chiusura di ospedali con accesso limitato ai dipendenti, turni massacranti, scelte difficili. Cose fino a quel momento mai viste, ma che poi tutti avremmo sperimentato. Quel primo set di diapositive fu realizzato in 48 ore, fu pronto il 24 febbraio e condiviso via *WhatsApp* con gli interessati (ndr tale set fu inviato anche alle società scientifiche, ma non diffuso tramite esse per indicazioni di cautela nella diffusione di informazioni da parte dell'ISS).

All'inizio di marzo l'epidemia iniziava a dilagare in Italia. Serviva nuovamente raccogliere informazioni aggiornate e condividerle per renderle fruibili dalla comunità scientifica. Il 9 marzo sul gruppo *Facebook* "Pleural Hub" si reclutò un gruppo di lavoro con lo scopo di realizzare un poster rapidamente consultabile in ogni reparto o ambulatorio con le informazioni chiave sul COVID-19.

Da sottolineare che la maggior parte delle informazioni inserite derivava dall'immediata esperienza dei primi centri italiani coinvolti nella lotta alla pandemia, in quanto i dati di letteratura e i protocolli diagnostici e terapeutici allora disponibili erano insufficienti e frammentari. I *topic* che sono stati sviluppati nel poster sono stati i seguenti:

1. *diagnosi*: sono stati elencati i primi criteri di selezione anamnestica ed epidemiologica da applicare al *pre-triage* e gli accertamenti necessari per la diagnosi, in particolare le modalità di esecuzione del tampone e le cautele a cui attenersi nell'esecuzione della broncoscopia;
2. *quadri clinici*: sono stati riportati i fenotipi clinici di gravità che venivano descritti dai colleghi dell'Ospedale di Lodi e sviluppati alcuni focus su altri aspetti clinici e laboratoristici;

Ricevuto il 1-10-2020

Accettato il 7-10-2020

Corrispondenza

Alessandro Zanforlin

Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
piazza Loew-Cadonna 12, 39100 Bolzano
alessandro.zanforlin@gmail.com

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Zanforlin A. Combattere il virus con la diffusione "virale" della conoscenza nella rete. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2020;35:205-213. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A044>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

3. *supporto vitale e terapia*: in correlazione ai quadri clinici sono stati indicati i livelli di supporto vitale (ossigeno, alti flussi, *Continuous Positive Airway Pressure* - CPAP, ventilazione non invasiva, ventilazione invasiva) e gli schemi terapeutici con idrossiclorochina e antivirali che venivano inizialmente proposti. Man mano che l'esperienza della *community* progrediva, sono state inserite anche le indicazioni e le modalità di esecuzione della pronazione ed i protocolli di arruolamento e di utilizzo del tocilizumab. Nell'ultima versione del poster sono stati trattati in rassegna tutti i farmaci impegnati, riportandone razionale, evidenze, dosaggi ed effetti collaterali;
4. *imaging*: è stata inserita iconografia esemplificativa dei principali quadri RX, TC ed ecografici. Tali immagini non si basavano su classificazioni internazionali (allora non disponibili), ma sull'esperienza acquisita sul campo nelle prime settimane;
5. *prospettive terapeutiche*: sono state passate in rassegna le possibili novità in termini di terapia di cui giungeva notizia di settimana in settimana;
6. *utilizzo corretto dei Dispositivi di Protezione Individuale* (DPI): dato il ruolo critico della vestizione e svestizione, è stato inserito un riquadro sulla giusta sequenza da seguire, corredata da iconografia esemplificativa;
7. *aspetti controversi*: si è cercato di chiarire le perplessità che erano nate inizialmente in merito all'uso di ACE-inibitori, sartani e FANS.

Una prima versione del poster fu resa disponibile in rete l'11 marzo e una seconda con piccole modifiche il 13 marzo (Fig. 1), tradotta anche in tedesco e inglese. Il poster, diffuso tramite *Facebook* e gruppi *WhatsApp*, conobbe una diffusione virale e dopo qualche giorno comparì in rete una versione leggermente modificata in lingua spagnola prodotta da un ospedale madrilenno. Ma le informazioni si evolvevano velocemente ed una ulteriore versione del poster venne realizzata il 20 marzo (Fig. 2), includendo protocolli di utilizzo del tocilizumab (e modalità di partecipazione) e ulteriori prospettive terapeutiche nascenti. Questa versione, tradotta successivamente anche in portoghese, ha raggiunto attraverso contatti diretti svariati paesi europei, il continente americano, l'Africa, il Medio Oriente.

Infine un ultimo *update* fu realizzato e condiviso il 9 maggio (Fig. 3), con aggiornamenti sui protocolli te-

rapeutici e le conoscenze sulle fasi della patologia. Nel frattempo, sempre su "Pleural Hub", la condivisione di numerosissimi quadri radiologici TC COVID ha permesso a molti Pneumologi di conoscere precocemente la malattia e prepararsi ad affrontare l'ondata epidemiologica in arrivo, mentre sul gruppo "Accademia di Ecografia Toracica", tramite la realizzazione di *tutorial* sui quadri ecografici di COVID e condivisione di video e immagini, l'uso dell'ecografia polmonare ha visto una diffusione senza precedenti. A testimoniare il crescente interesse, quest'ultimo gruppo, che contava circa 1.700 iscritti ai primi di febbraio, ha superato i 4.000 membri a metà maggio.

A partire dal 19 marzo, inoltre, AIPO-ITS (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - *Italian Thoracic Society*) ha iniziato a produrre moltissimi *webinar* che hanno coperto tutti i principali aspetti di gestione del COVID-19, comprendendo momenti di confronto con i centri pneumologici italiani direttamente coinvolti nella gestione della pandemia. Le registrazioni di tutti i *webinar* restano disponibili tuttora per consultazione sul canale *YouTube* di AIPO-ITS (<https://www.youtube.com/playlist?list=PLhfgJGBqeOSkyW8e0TigmYZhf8KqeqQEg>) che ha costituito e continua ad essere una banca dati preziosissima e facilmente consultabile e condivisibile su qualsiasi supporto. La comunità pneumologica è stata duramente messa alla prova da questa sfida posta dalla pandemia, ma ha saputo rispondere in modo egregio mettendo in gioco le proprie competenze scientifiche, tecnologiche e comunicative, contribuendo alla crescita culturale della comunità medica *in toto*. Il ruolo dello Pneumologo nella gestione non invasiva dell'insufficienza respiratoria è risultato fondamentale, al punto da determinare l'apertura di nuovi reparti di terapia semi-intensiva respiratoria in tutta Italia e tale da far triplicare il numero delle borse di studio per specializzandi in Malattie dell'Apparato Respiratorio a partire da questo anno accademico.

Nei primi difficili mesi di questo 2020 abbiamo quindi imparato quanto sia preziosa la condivisione e divulgazione di informazioni chiare, semplici e attendibili, con aggiornamento epidemiologico reciproco in tempo reale che ha permesso, laddove l'epidemia è arrivata in tempi successivi, di fare tesoro delle esperienze appena vissute per ottimizzare le risorse e affrontare nel modo più adeguato possibile questa difficile sfida che tuttora ci mette alla prova.

L'ultima versione del poster è scaricabile al seguente link: <https://bit.ly/HUBBERSPOSTER4>

Ringraziamenti: un sentito ringraziamento a tutta la comunità pneumologica, ad AIPO-ITS e ai membri dei gruppi Accademia di Ecografia Toracica (AdET) e Pleural Hub per il loro continuo impegno nel combattere quotidianamente la pandemia e promuovere la diffusione della conoscenza.

Un particolare grazie ai Colleghi che con grande entusiasmo collaborano nella produzione di questi poster.



COVID-19 MANAGEMENT

Pleural Hubbers team



Anamnesi clinica ed epidemiologica

- Febbre
- Tosse
- Dispnea
- Provenienza da zone considerate a rischio
- Contatto con persone con diagnosi confermata di covid19

2 o più criteri presenti?
 il paziente viene
 fermato in pre Triage

FENOTIPI CLINICI, GESTIONE, TERAPIA DI SUPPORTO E TERAPIA ANTIVIRALE

LINEE GUIDA SIMIT 01.03.2020; RAPPORTO PRIMA LINEA COVID-19 SIMEU 06.03.2020

Fenotipo	1	2	3	4	5
Quadro clinico	paziente con febbre non necessariamente sintomi respiratori, no ipossia da EGA, Rx negativo.	paziente con febbre + addensamento ad rx OPPURE ipossia ad EGA	ipossia franca ad EGA, febbre, addensamenti multipli Paziente responsivo a O2 ad alti flussi (SpO2 >90% con O2 10-15 l/min)	preARDS Necessità di CPAP per ottenere livelli accettabili di P/F	ARDS conclamata Tipica dei maschi 35-70y, SpO2 anche 35-40, apparenti condizioni meno gravi rispetto ai dati EA
Procedere	Eseguire tampone se paziente a rischio secondo criteri standard	ricoverare in area medica, può deteriorare rapidamente oppure virare verso miglioramento	Ricovero in area subintensiva	Ricovero in area subintensiva/intensiva	Eco polmonare: -sindrome interstiziale con linee B, sliding conservato → tentativo di CPAP - Sindrome interstiziale mista a multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto → mandatoria intubazione precoce
Supporto vitale	Trattamento sintomatico	Trattamento sintomatico SpO2: 92% in AA o Frequenza respiratoria (Fr) > 30 atti minuto: EMOGASANALISI	O2 → target SpO2: 92-96% (88%-92% se BPCO o restrittivo severo) → rivalutazione a 30 minuti di SpO2 e Fr. • TARGET: continuare. • NON TARGET → fenotipo 4	SpO2 o FR: inizio CPAP/NIV PEEP 10 cmH2O + FIO2 per avere SpO2 92-96%, 88%-92% (se BPCO o restrittivo severo) → Rivalutazione a 2 ore di SpO2 e Fr. TARGET: continuare NON TARGET SpO2 o FR: → fenotipo 5 Alcuni centri stanno testando CPAP in pronazione	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 (su indicazione intensivistica).
Terapia antivirale	Nessuna	Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (durata del trattamento da stabilire secondo evoluzione clinica) + Clorochina 500 mg BID per 20 giorni + Idrossiclorochina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica)	Con sintomi severi richiedere Remdesivir (se disponibile) dose da carico 200 mg/ev (day1) poi dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da day2 a day10 + Clorochina o Idrossiclorochina + Lopinavir/ritonavir + Clorochina o Idrossiclorochina		

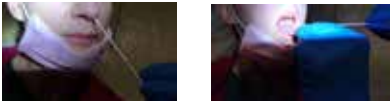
Applicare filtro antibatterico / antivirale prima della valvola PEEP!

Diagnostica

(Rapporto prima linea COVID19 SIMEU)

- **Tampone naso-faringeo per Covid-19** in tutti i casi sospetti (da ripetere eventualmente a 72 ore se negativo ma alto sospetto clinico- % non precisata di falsi negativi, sptt durante 1-3 gg dall'inizio dei sintomi)

Il tampone e' il gold standard ma essendo gravato da una percentuale di falsi negativi, in caso di alto sospetto clinico-radiologico, la negatività non esclude, per cui gestire paziente come covid-, ripetere tampone dopo 72 ore o eseguire BAL



- **EGA in aa al triage** o al più presto (ossiemia normale, ipossia modesta > 60 mmHg, ipossia moderata-grave < 60 mmHg)
- **Rx Torace**, specifico, ma con sensibilità limitata in particolare nelle fasi precoci
- **Eco torace** più sensibile rispetto a Rx Torace nei pazienti asintomatici e paucisintomatici; nei fenotipi 4-5 (impegno interstiziale con linee B multiple > "white lung") è predittivo per necessità di IOT (in presenza di consolidamenti multipli)
- **TAC** più sensibile rispetto a Rx Torace, ma con problemi logistici
- **LAB**: emocromo, PCR, creatinina, glicemia, albumina, AST ALT, bilirubina, CPK, PT-INR, troponina, d-dimero (prognosi sfavorevole), ricerca pneumococco, legionella, mycoplasma (segnalate coinfezioni con COVID)

Semeiotica TAC (esperienza Ospedale di Esine)

FASE PRESINTOMATICA

Poche aree di iperdensità a vetro smerigliato, spesso unilaterali, con coinvolgimento di rari segmenti.

PRIMA SETTIMANA DALL'INIZIO DEI SINTOMI

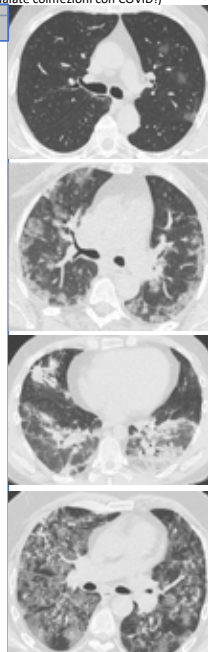
Le lesioni diventano bilaterali, più estese, diffuse, con interessamento di numerosi segmenti. Si tratta prevalentemente di aree a vetro smerigliato, con distribuzione preferenzialmente periferica ma anche centrale, in alcuni casi con sovrapposizione di ispessimento dei setti inter e intra-lobulari (crazy paving) e talvolta associate a ispessimento della pleura adiacente. Reperti rari sono versamento pleurico e linfadenopatie

SECONDA SETTIMANA

Il pattern a vetro smerigliato si riduce ma è ancora predominante e compaiono aree di consolidazione parenchimale spesso con le caratteristiche della OP.

EVOLUZIONE

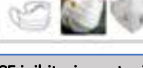
La maggior parte dei pazienti va incontro a una evoluzione favorevole con riduzione delle alterazioni polmonari. Alcuni pazienti si complicano manifestando un quadro TC di franca ARDS.



Opacità multifocali bilaterali tendenti alla confluenza fino a opacamento completo del polmone nei casi più gravi

- Comune ai pazienti COVID è la **leucopenia**, aumento LDH e PCR, associati ad alcalosi respiratoria ad EGA, con consolidamenti multipli ad Rx.
- **Sintomi neurologici**: Anosmia e ageusia frequentemente presenti anche negli asintomatici; stato confusionale negli ipossici
- Descritta frequentemente anche diarrea (soprattutto in corso di terapia antivirale)
- La TC a volte è rischiosa in quanto necessita di continui trasporti di pazienti in altri reparti.
- Caratteristica comune osservata negli ospedali maggiormente coinvolti è che si assiste a
- Una **fase pre epidemica** di circa una settimana con alcuni casi quotidiani/sporadici segue la
- **fase epidemica** in cui i pazienti arrivano in due ondate, una intorno a mezzogiorno ed una intorno alle 20

Dispositivi di protezione individuale

Guanti impermeabili (doppia occlusione)		Sequenza Vestizione: - Togliere oggetti personali - Eseguire igiene mani con soluzione alcolica (30 secondi) - Controllare integrità dispositivi - Indossare primo paio di guanti - Indossare i calzari - Indossare sovracamice e fissarlo - Indossare la mascherina facciale aderente bene al viso - Indossare occhiali di protezione - Posizionare cuffia e secondo paio di guanti (sopra il polsino del camice) Sequenza Svestizione: - Rimuovere primo paio di guanti e sovracamice arrotolandolo su se stesso - Rimuovere cuffia - Togliere occhiali - Rimuovere la mascherina toccando solo gli elicotici - Rimuovere i calzari - Rimuovere secondo paio di guanti - Eseguire igiene delle mani
Calzature impermeabili (stivali impermeabili)		
Protezione degli occhi e del viso (visiera o occhiali)		
Indumenti di protezione (abito / tuta e guanti; coperschio testa)		
Maschera o un respiratore (resistente ai liquidi se indossati con occhiali piuttosto che visiera).		

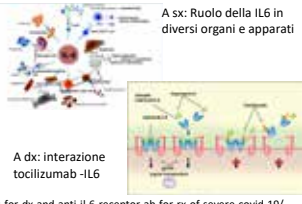
Aspetti controversi: ACE inibitori e sartani

- L'ipertensione arteriosa è una comorbidità comune tra i pazienti affetti da COVID
- E' stata osservata una prognosi peggiore nei pazienti in terapia con ACE inibitori.
- Al momento la sospensione non è raccomandata per mancanza di evidenze

W. Li, M. J. Moore, N. Vasilou, et al., Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, Nature 426 (2003) 450-454. <https://doi.org/10.1038/030450a>
 Progresso 4 febbraio 2020 Possible inhibitors of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. Chuanhe Huang et al. BMC 2020, 368 doi: <https://doi.org/10.1186/s12915-020-07519-5> Published 23 January 2020. Cite this as: BMC 2020,368:44-52
 Yuhua Shen, Sheng Sheng, Rachel Graham, Ralph S. Baric, Fang Li. Riconoscimento dei recettori da parte del nuovo coronavirus di Wuhan: un'analisi basata su studi strutturali disponibili sulla SARS. Journal of Virology, 2020. DOI: 10.1128/JVI.00227-20.
 Huihui Lee, Limbaek, Soudan, Gohari, et al. La base farmacologica della terapia 2019; 829-832
 L. Zhang, Y. Liu. Potential interventions for novel coronavirus in china: a systematic review. J. Med. Virol. (2020). <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00066-6>
 COVID-19 and the cardiovascular system. Ying-Ying Zheng L.S. Yu-Ting Ma S. Jin-Ying Zheng L.J. and Jiang Jin-Li. Nature Reviews | Cardiology

Approcci terapeutici in sviluppo

- **TOCILIZUMAB** (T2 - Acterna) Anticorpo monoclonale che determina il blocco del recettore per IL6 determinando una riduzione dell'attività della citochina stessa che è coinvolta nella tempesta di citochine indotta da COVID 19. I criteri di utilizzo sono: esteso danno polmonare; elevati livelli di IL6
- Protocollo in corso di applicazione in molti centri secondo nuove linee guida SIMIT
- Il farmaco verrà messo a disposizione dal produttore in tutta Italia con il supporto dei reumatologi



A sx: Ruolo della IL6 in diversi organi e apparati

A dx: interazione tocilizumab -IL6

<https://sciencepeakblog.org/2020/03/07/covid-19-on-igm-igg-tests-for-dx-and-anti-il6-receptor-ab-for-rx-of-severe-covid-19/>

Figura 1A. Versione del poster del 13 marzo 2020 in italiano.

Diagnostica (Rapporto prima linea COVID19 SIMEU)

- The patient is stopped in
pre Triage

Left: Role of IL6 in different organs and systems

Right: tocilizumab - IL6 interaction



COVID-19 Behandlung

Pleural Hubbers team



Anamnese und epidemiologische Daten

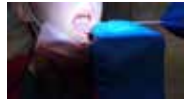
- Fieber
- Husten
- Dispnoe
- Herkunft aus Risikogebiet
- Direkter Kontakt mit an COVID19 erkrankten Personen

2 oder mehr Kriterien vorhanden?
 Der Patient wird in der Prä-Triage angehalten

Diagnostik (COVID19 SIMEU)

- Nasen-Rachen-Abstrich für Covid-19 bei allen Verdachtsfällen (Wiederholung eventuell nach 72h sollte der klinische Verdacht trotz erstem negativen Abstrich weiter bestehen); es gibt eine nicht genau bekannte Prozentzahl von falsch negativen Fällen, vorallem in den ersten 3 Tagen nach Symptombeginn

Der Abstrich gilt als gold standard – Methode, jedoch gibt es falsch negative Fälle, sodass bei hohem klinischem oder radiologischem Verdacht, der Pat. als COVID + behandelt werden muss. Nach 72 h Abstrich wiederholen oder BAL durchführen

- BGA in Raumluft vor oder in der Triage, jedensfalls sobald wie möglich (BGA norma, leichte Hypoxie pO2 > 60 mmHg, mittel- bis schwergradige Hypoxie pO2 < 60 mmHg)

- Thorax-Röntgen: typisches Bild jedoch niedrige Sensibilität vor allem im Anfangsstadium

- Thorax-Sono: im Vergleich zum Thorax-Rö höhere Sensibilität bei asymptomatischen und paucisymptomatischen Patienten; bei den Phenotypen 4 und 5 (interstitielle Beteiligung und B-Linien -> "white lung") ausserdem weisend für Intubations-Indikation (bei multiplen Lungenherden)

- CT: höhere Sensibilität als Thorax-Rö, jedoch organisatorisch aufwendiger

- LABOR: BB, CRP, Krea, BZ, Albumin, AST, ALT, Bilirubin, CPK, PT-INR, Troponin, D-Dimer (prognostisch ungünstig!), Pneumokokken-Nachweis, Legionella, Mycoplasma (Hinweis auf Co-Infektionen mit COVID19)

KLINISCHE PHENOTYPEN, ÜBERNAHME, UNTERSTÜTZENDE THERAPIE UND ANTIVIRALE THERAPIE LEITLINIEN SIMIT 01.03.2020; FRONT-BERICHT COVID-19 SIMEU 06.03.2020

Phenotyp	1	2	3	4	5	
KLINISCHES BILD	Patient mit Fieber Keine respiratorische Beteiligung Keine Hypoxie in der Blutgasanalyse Thorax-RX negativ	Patient mit Fieber + Thorax-RX pathologisch (Verschattungen) Oder Hypoxie in der Blutgasanalyse	Eindeutige Hypoxie Fieber Multiple Herde im Rö-Thorax Patient spricht auf O2 mit hohem Flussvolumen an (SpO2 >90% mit O2 10-15 L/Min)	Prä-ARDS Patient bedarf einer CPAP um ein annehmbares P/F Verhältnis zu erreichen	Eindeutiges ARDS Typisch bei Männern 35-70y SpO2 auch um 35-40%	Klinisches Bild jedoch oft weniger schlimm als bei den BGA-Werten zu erwarten wäre
Prozedere	bei Risikopatienten Abstrich	Stationäre Aufnahme in intensivem Abstrich Möglichst sowohl eine rasche Verschlechterung als auch eine rasche Heilung	Betreuung in Sub-Intensiv	Stationäre Aufnahme Sub-Intensiv oder Intensivstation	Lungen-Sono: -interstitielle Beteiligung mit B-Linien aber erhaltenem Sliding → Therapieversuch mit CPAP - Interstitielle Beteiligung und multiple pleuranahe Lungenherde; reduziertes sliding → dringende Indikation zu frühzeitiger Intubation	
Unterstützung der Vitalparameter	Symptom-Behandlung	Symptom-Behandlung Bei SpO2 < 92% in Raumluft oder einer Atemfrequenz (AF) von > 30/Min. -> BLUTGASE!	O2 → Zielwert SpO2: 92-96% (88%-92% bei bekannter COPD oder ausgeprägter Restriktion) → Neubeurteilung von SpO2 und Atemfrequenz nach 30 Minuten: - Zielwert erreicht: weiter - Zielwert nicht erreicht -> up-grading auf Stufe 4 Vor der Benutzung des PEEP Ventilis nicht vergessen den antiralen bzw. antibakteriellen Filter einzusetzen	SpO2 oder AF: CPAP/NIV PEEP 10 cmH2O + FiO2 bis zum Erreichen von SpO2 92-96%, (88%-92% bei COPD) Nach 2 h Neubeurteilung von SpO2 und AF: - Zielwert erreicht: weiter - Zielwert nicht erreicht: up-grading auf Stufe 5 In einigen Zentren wird CPAP in Bauchlage getestet	Beurteilung seitens der Intensivmediziner und eventuelle Verlegung ARDS-Patienten: 24h nach Diagnosestellung -> desameton 20 mg/die für 5 Tage dann 10 mg/die für 5 Tage (intensivmedizinische Indikationsstellung)	
Antivirale Therapie	Keine	Lopinavir/ritonavir 200/500 mg 2 cp BID (Dauer der Behandlung je nach klinischer Entwicklung) + Chlorochina 500 mg BID für 20 Tage ODER Idoxoclorochina 200 mg BID (Behandlungsdauer von 5-20 Tagen je nach Verlauf)		Bei schwergradiger respiratorischer Beteiligung Remdesivir (wenn verfügbar), Loading dose 200 mg/ev (day1) dann 100 mg/ev/die ab Tag 2 bis Tag 10 + Chlorochina oder Idoxoclorochina ODER Lopinavir/ritonavir + Chlorochina o Idoxoclorochina		

- Praktisch alle COVID Patienten zeigen eine Leukopenie, den Anstieg von LDH und CRP und einer respiratorischen Alkalose in den Blutgasen; ausserdem multiple Lungenherde im Thorax-Rö.
- Neurologische Symptome: Anämie und Dysurie, oft auch bei sonst asymptomatischen Patienten; Verwirrheitszustand bei den hypoxischen Patienten.
- Häufig beschreiben: Durchfall (vor allem während der antiviralen Therapie)
- Eine CT ist wegen des erforderlichen Patiententransportes manchmal zu riskant
- In den stark betroffenen Häusern wurde beobachtet, dass auf eine Prä-epidemische Phase von ca. 1 Woche mit nur vereinzelten Fällen, eine EPIDEMISCHE Phase folgt, wobei die Patienten täglich in 2 Hauptwellen ankommen und zwar zu Mittag und um ca. 20.00 Uhr

Individuelle Schutzvorrichtungen/Schutzkleidung

Wasserdichte Handschuhe (doppelte Schicht)		Ankleidungs-Sequenz • Persönliche Gegenstände entfernen • Händewaschen (30 Sekunden lang mindestens) mit alkoholhaltiger Lösung • Unversehrtheit der Schutzkleidung prüfen • Erstes Paar Handschuhe anziehen • Schutzschuhe anziehen • Schutzmanteel anziehen • Schutzmaske anziehen wobei darauf geachtet werden soll, dass sie gut am Gesicht anliegt • Kopfbedeckung und 2. Paar Handschuhe anziehen
Wasserdichtes Schuhwerk (wasserdichte Stiefel)		Entkleidungs-Sequenz • 1. Paar Handschuhe ausziehen • Schutzmanteel ausziehen und zusammenrollen • Kopfbedeckung ausziehen • Schutzbrille ablegen • Schutzmaske ablegen wobei nur die Gummibänder angefasst werden sollten • Schutzschuhe ausziehen • 2. Paar Handschuhe ausziehen • Händewaschen
Augen- und Gesichtsschutz (Maske oder Schutzbrille)		
Schutzkleidung (Anzug / Kittel und Schürze; Kopfbedeckung)		
Maske oder Atemschutzmaske (flüssigkeitsbeständig, wenn sie mit einer Schutzbrille anstelle einer Maske getragen wird).		

Unsichere Wissenslage: ACE – Hemmer und Sartane

- Der Bluthochdruck ist eine häufige Begleiterkrankung bei COVID Patienten
- Bei COVID Patienten mit laufender ACE-Hemmer Therapie wurde eine schlechtere Prognose dokumentiert
- Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Beweise, am Moment ist Absetzung nicht empfohlen

W. Li, M. J. Moore, N. Vaidya, et al., Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, Nature 426 (2003) 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature01953>
 Progress 4 February 2020 Possible inhibition of ACE2, the receptor of 2019-nCoV, Chuanhe Huang et al. BMC 2020, 368 doi: <https://doi.org/10.1186/s12915-020-07515-6> Published 11 January 2020 Cite this as: BMC 2020,368 doi: <https://doi.org/10.1186/s12915-020-07515-6>
 Yuhua Chen, Yan Sheng, Rachel Graham, Ralph S. Baric, Fang Li. Riconoscimento dei recettori da parte del nuovo coronavirus di Wuhan: un'emulazione basata su studi strutturali disponibili sulla SARS. Journal of Virology, 2020, DOI: 10.1128/JVI.00227-20
 Huihui Lee, Limbik, Goudhar, Goudhar, La bei farmaceutica della terapia 2001, 829-832
 Li Zhang, Y. Li, Potential interventions for novel coronavirus in china: a systematic review, J. Med. Virol. (2020). <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00082-9>
 COVID-19 and the cardiovascular system. Ying-Ying Zhang, L. Li, Yong-Ming Li, J. J. and Jiang, X. J. Nature Reviews | Cardiology

PRÄ-KLINISCHE PHASE

Wenige hyperdense, "ground glass" artige Areale; oft einseitig und mit Beteiligung nur weniger Segmente

ERSTE WOCHE AB SYMPTOMBEGINN

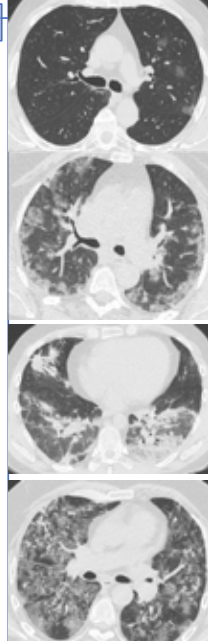
Die Läsionen dehnen sich bilateral aus und betreffen mehrere Segmente. Dabei handelt es sich vor allem um "ground glass" Areale mit bevorzugt peripherer aber auch zentraler Verteilung. In manchen Fällen kommt es zu einer Überlagerung der verdickten inter- oder intra-lobulären Septa (crazy paving) oder auch zu einer Pleura verdickung. Häufige Befunde sind ausserdem Pleuraergüsse und Lymphadenopathie.

ZWEITE WOCHE

Das "ground glass" Pattern ist rückläufig, bleibt aber vorherrschend. Es bilden sich parenchymale Verdichtungen häufig mit dem Erscheinungsbild einer OP.

VERLAUF

Bei einem Grossteil der Patienten kommt es zu einer vollständigen Rückbildung der pathologischen Veränderungen: Bei einigen Patienten entwickelt sich auch radiologisch ein eindeutiges ARDS-Bild.



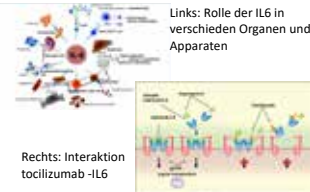
CT-STADIEN (Esine Krankenhaus Erfahrung)

Multiple fokale Verschattungen, im Verlauf konfluierend bis hin zur kompletten Verschattung der Lungen in schweren Fällen

Aktuelle Therapie-Ansätze

- TOCILIZUMAB (TCZ - Acterna) Monoklonaler Antikörper der den IL6-Rezeptor blockiert. Dies reduziert die Zytokinen-Reaktion die das COVID 19 auslöst. Die Indikation zur Therapie besteht bei ausgeprägter Schädigung der Lunge und hohen IL6 Werten.
- Das Protokoll wird derzeit in mehreren Zentren nach den neuen SIMIT-Richtlinien angewendet.
- Das Medikament wird in Italien weitgehend von Produkten mit Unterstützung von Rheumatologen zur Verfügung gestellt.

<https://sciencepeakblog.org/2020/03/07/covid-19-on-igm-igg-tests-for-dx-and-anti-il6-receptor-ab-for-rx-of-severe-covid-19/>



Links: Rolle der IL6 in verschiedenen Organen und Apparaten

Rechts: Interaktion tocilizumab -IL6

Figura 1C. Versione del poster del 13 marzo 2020 tradotta in tedesco.



COVID-19 MANAGEMENT

Pleural Hubbers team (UPDATE 20.03.2020)




Anamnesi clinica ed epidemiologica

- Febbre
- Tosse
- Dispnea
- Provenienza da zone considerate a rischio
- Contatto con persone con diagnosi confermata di covid19

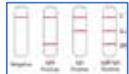
2 o più criteri presenti?
il paziente viene
fermato in pre Triage

Diagnostica

(Rapporto prima linea COVID19 SIMEU, raccomandazioni AABIP)

- Tampone naso-faringeo per Covid-19** in tutti i casi sospetti (da ripetere eventualmente a 72 ore se negativo ma alto sospetto clinico- % non precisata di falsi negativi, sppt durante 1-3 gg dall'inizio dei sintomi)

Il tampone e' il gold standard ma essendo gravato da una percentuale di falsi negativi, in caso di alto sospetto clinico-radiologico, la negatività non esclude, per cui gestire paziente come covid+, ripetere tampone dopo 72 ore
- Broncolavaggio:** La broncoscopia nei pazienti COVID positivi o sospetti ha controindicazione relativa per cui ne è raccomandato utilizzo SOLO quando il paziente è senza diagnosi, intubato, in caso di diagnosi alternative che potrebbero modificare la gestione clinica del paziente o in manovre salva-vita. La broncoscopia deve essere eseguita in stanza a pressione negativa per garantire la protezione da aerosol e con massimo livello di protezione dell'operatore. Se disponibili, usare broncoscopi monouso.
- EGA in aa** al triage o al più presto (ossiemia normale, ipossia modesta > 60 mmHg, ipossia moderata-grave < 60 mmHg)
- Rx Torace**, specifico, ma con sensibilità limitata in particolare nelle fasi precoci
- Eco torace** più sensibile rispetto a Rx Torace nei pazienti asimptomati e paucisintomatici; nei fenotipi 4-5 (impegnio interstiziale con linee B multiple > "white lung") è predittivo per necessità di IOT (in presenza di consolidamenti multipli)
- TAC** più sensibile rispetto a Rx Torace, ma con problemi logistici (rischiosa per continui trasporti di pazienti in altri reparti)
- LAB:** emocromo, PCR, creatinina, glicemia, albumina, AST, ALT, bilirubina, CPK, PT-INR, troponina, D-dimero (prognosi sfavorevole), ricerca pneumococco, legionella, micoplasma (segnalate infezioni con COVID)
- (IN ARRIVO) TEST RAPIDO** (Li Z, et al. J Med Virol. 2020 Feb 27).



(Li Z, et al. J Med Virol. 2020 Feb 27)
 In 15 minuti rileva IgG e IgM su sangue capillare
 sensibilità 88.66% e specificità 90.63%
<https://www.vivachek.com/vivachek/English/prods/prod-covid19.html>

FENOTIPI CLINICI, GESTIONE, TERAPIA DI SUPPORTO E TERAPIA ANTIVIRALE

LINEE GUIDA SIMIT 12.03.2020; RAPPORTO PRIMA LINEA COVID-19 SIMEU 06.03.2020

Fenotipo	1	2	3	4	5
Quadro clinico	paziente con febbre, non necessariamente e sintomi respiratori, no ipossia da EGA, Rx negativo.	paziente con febbre + addensamento ad rx OPPURE ipossia ad EGA	ipossia franca ad EGA, febbre, addensamenti multipli Paziente responsivo a O2 ad alti flussi (SpO2 >90% con O2 10-15 L/min	preARDS Necessità di CPAP per ottenere livelli accettabili di P/F	ARDS conclamata Tipica dei maschi 35-70y, SpO2 anche 35-40, apparenti condizioni meno gravi rispetto ai dati EA
Procedere	Eseguire tampone se paziente a rischio secondo criteri standard	ricoverare in area medica, può deteriorare rapidamente oppure virare verso miglioramento	Ricovero in area subintensiva	Ricovero in area subintensiva/intensiva	Eco polmonare: -sindrome interstiziale con linee B, sliding conservato → tentativo di CPAP -Sindrome interstiziale mista a multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto→ mandatoria intubazione precoce
Supporto vitale	Trattamento sintomatico	Trattamento sintomatico SpO2 > 92% in AA o Frequenza respiratoria (Fr) > 30 atti al minuto: EMOGASANALISI	O2 → target SpO2: 92-96% (88%-92% se BP CO o restrittivo severo) → rivalutazione a 30 minuti di SpO2 e Fr. • TARGET: continuare. • NON TARGET → fenotipo 4 Applicare filtro antibatterico / antivirale prima della valvola PEEP!	SpO2 o FR: inizio CPAP/NIV PEEP 10 cmH2O + FIO2 per avere SpO2 92-96%, 88%-92% (se BP CO o restrittivo severo) → Rivalutazione a 2 ore di SpO2 e Fr. TARGET: continuare NON TARGET SpO2 o FR: → fenotipo 5 CPAP in pronazione >4 ore al giorno	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 (su indicazione intensivistica).
Terapia antivirale	Nessuna	Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (durata del trattamento da stabilire secondo evoluzione clinica)** + ritonavir 100 mg 1 cp QD o darunavir/cobicistat 800/150 mg QD + Clorochina 500 mg BID per 20 giorni O Idrossiclorochina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica)	Con sintomi severi richiedere Remdesivir (se disponibile) dose da carico 200 mg/ev (day1) poi 100 mg/ev (day 2) da day 2 a day 10 + Clorochina o Idrossiclorochina O Lopinavir/ritonavir ** - Alternativa darunavir 800 mg 1 cp QD + ritonavir 100 mg 1 cp QD o darunavir/cobicistat 800/150 mg QD + Clorochina o Idrossiclorochina		

**18.03.2020 NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2001282: trial clinico su 200 pazienti: nessun beneficio con lopinavir/ritonavir

Semeiotica TAC (esperienza Ospedale di Esine)

FASE PRESINTOMATICA (A)

Poche aree di iperdensità a vetro smerigliato, spesso unilaterali, con coinvolgimento di rari segmenti.

PRIMA SETTIMANA DALL'INIZIO DEI SINTOMI (B)

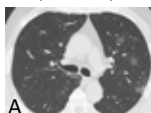
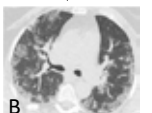
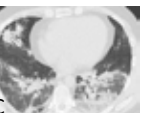
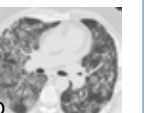
Le lesioni diventano bilaterali, più estese, diffuse, con interessamento di numerosi segmenti. Si tratta prevalentemente di aree a vetro smerigliato, con distribuzione preferenzialmente periferica ma anche centrale, in alcuni casi con sovrapposizione di ispessimento dei setti inter e intra-lobulari (crazy paving) e talvolta associate a ispessimento della pleura adiacente. Reperti rari sono: versamento pleurico e linfadenopatie

SECONDA SETTIMANA (C)

Il pattern a vetro smerigliato si riduce ma è ancora predominante e compaiono aree di consolidazione parenchimale spesso con le caratteristiche della OP.

EVOLUZIONE (D)

La maggior parte dei pazienti va incontro a una evoluzione favorevole con riduzione delle alterazioni polmonari. Alcuni pazienti si complicano manifestando un quadro TC di franca ARDS.

Dispositivi di protezione individuale

Guanti impermeabili (doppia calata)

Calzature impermeabili (stivali impermeabili)

Protezione degli occhi e del viso (visiera o occhiali)

Indumenti di protezione (abito / tuta e guanti, coprispallina, coprispalla)

Maskera o un respiratore (resistente ai liquidi se indossato con occhiali piuttosto che visiera).

Sequenza Vestizione:

- Togliere oggetti personali
- Eseguire igiene mani con soluzione alcolica (30 secondi)
- Controllare integrità dispositivi
- Indossare primo paio di guanti
- Indossare i calzari
- Indossare sovracamice e fissarlo
- Indossare la mascherina facendola aderire bene al viso
- Indossare occhiali di protezione
- Posizionare cuffia e secondo paio di guanti (sopra il polsino del camice)

Sequenza Svestizione:

- Rimuovere primo paio di guanti e sovracamice arrotolandolo su se stesso
- Rimuovere cuffia
- Togliere occhiali
- Rimuovere la mascherina toccando solo gli elastici
- Rimuovere i calzari
- Rimuovere secondo paio di guanti
- Eseguire igiene delle mani

Aspetti controversi: ACE inibitori, sartani, ibuprofene e FANS

- ACE inibitori e sartani:**
 - L'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune tra i pazienti affetti da COVID
 - E' stata osservata una prognosi peggiore nei pazienti in terapia con ACE inibitori.
 - Al momento la sospensione non è raccomandata per mancanza di evidenze
- Ibuprofene e FANS:**
 - Una nota dell'EMA ha specificato che al momento non vi sono evidenze scientifiche sui rischi di tali terapie in corso di epidemia, ma sosterrà la ricerca in merito

Approcci terapeutici in via di sviluppo

ANTICORPI MONOCLONALI: Sfruttando l'elevata analogia (80%) della sequenza nucleotidica fra COVID-19 e SARS/MERS, sono stati proposti come opzione terapeutica una serie di anticorpi monoclonali che neutralizzano alcune proteine (spike proteins) presenti sulla membrana del virus, consentendo di entrare nella cellula ospite (in questo caso polmonare); ad oggi il più promettente appare essere quello identificato da un gruppo Olandese (47011) che si è dimostrato, in studi di preclinica, efficace nel favorire la clearance virale e potrebbe essere pertanto utilizzato sia a scopo terapeutico nei soggetti infettati che a scopo profilattico nei soggetti esposti; possibile ruolo nello sviluppo di test sierologici 1.

SARILUMAB (Sanofi-Regeneron): monoclonale anti IL-6 ad uso iniettivo sottocutaneo (200 mg s.c. ogni 2 settimane); in corso RCT multicentrico americano (fase 2/3) su 400 pazienti COVID-19 moderato-severi

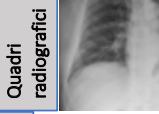
A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection; BioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987958>

Quadri radiografici

Opacità multifocali bilaterali tendenti alla confluenza fino a opacamento completo del polmone nei casi più gravi

Quadri radiografici

Quadri ecografici



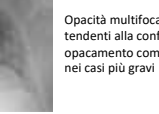


Figura 2A. Versione del poster del 20 marzo 2020 in italiano.

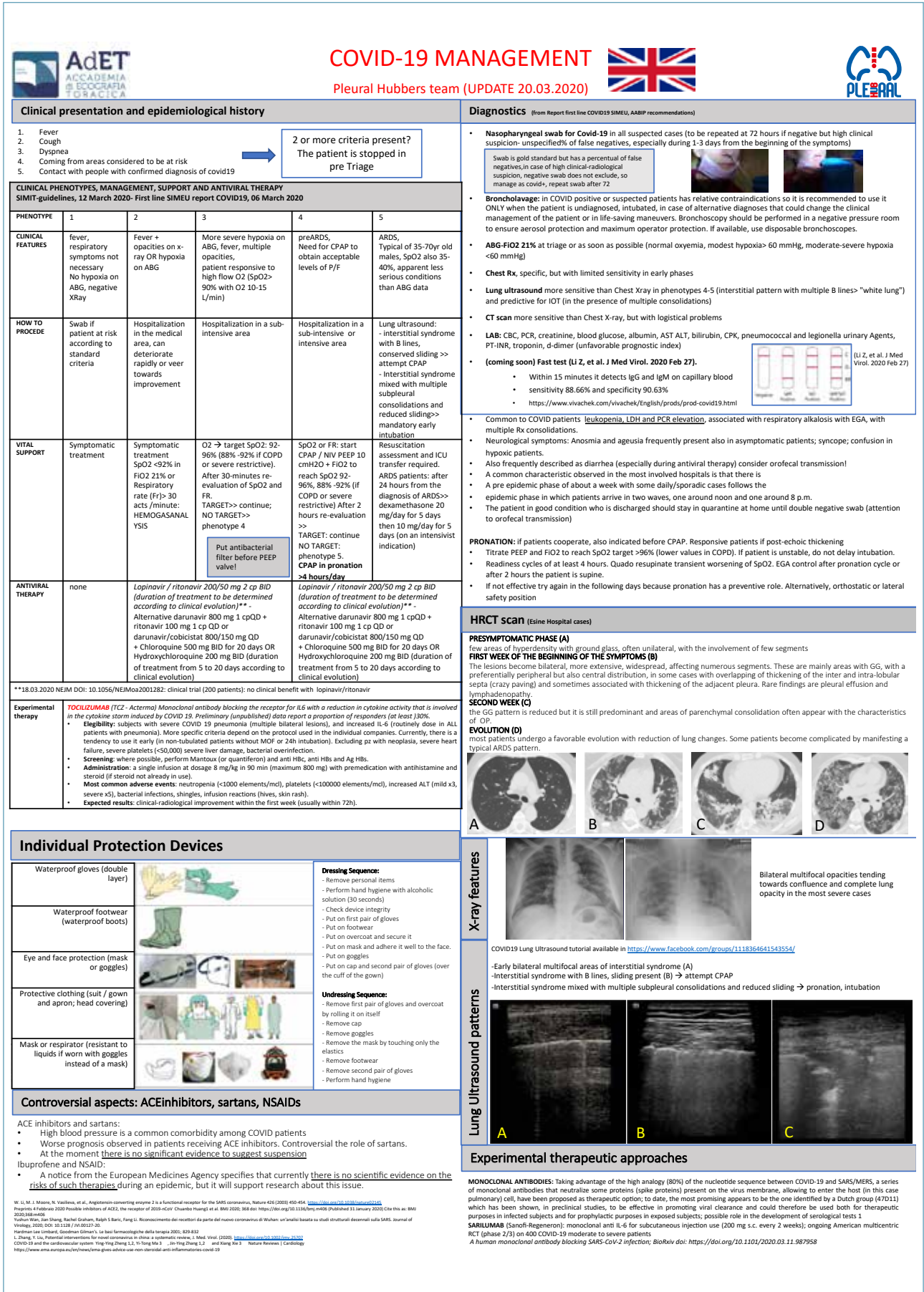


Figura 2B. Versione del poster del 20 marzo 2020 tradotta in inglese.

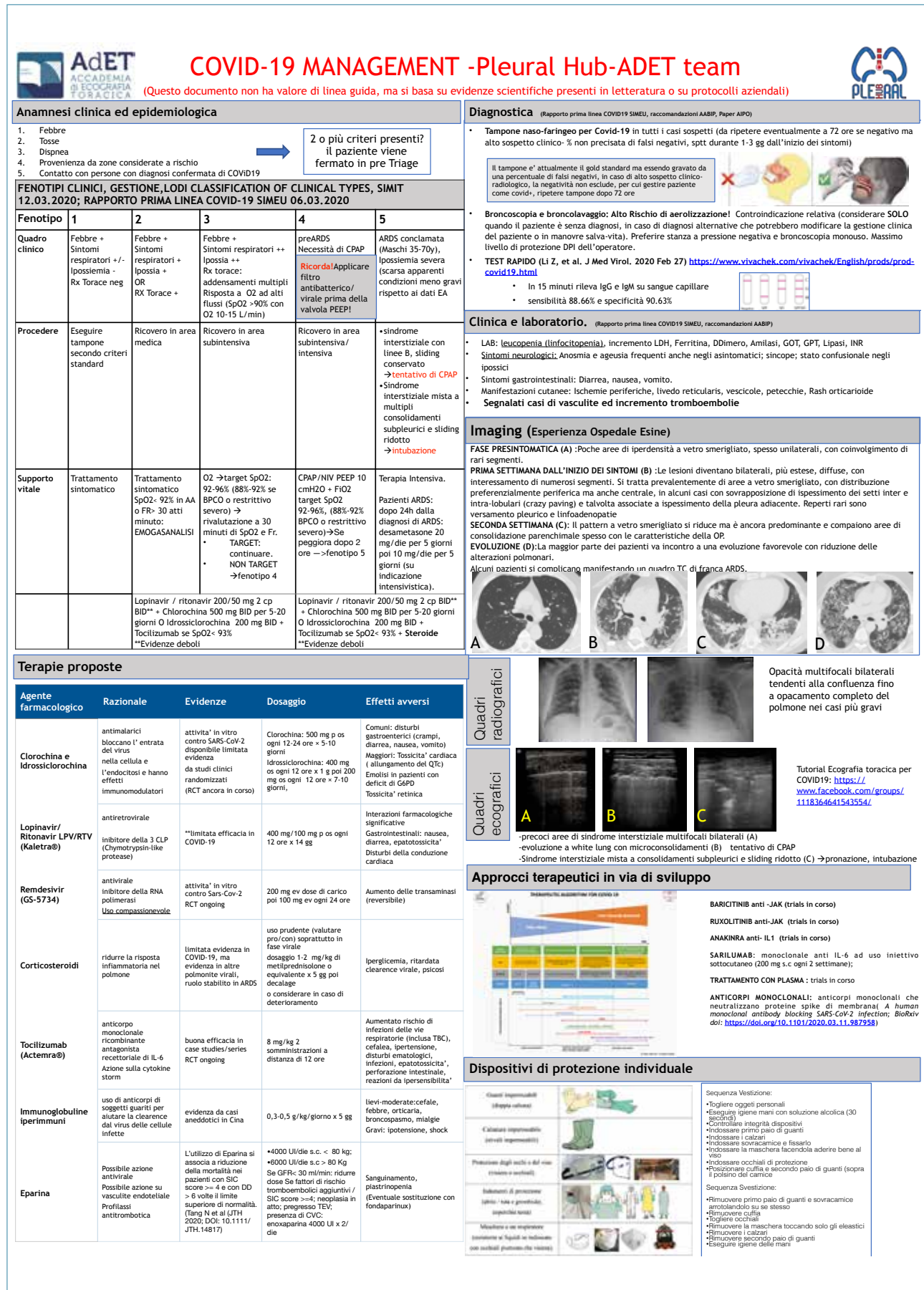


Figura 3A. Versione del poster del 9 maggio 2020 in italiano.



COVID-19 MANAGEMENT Pleural Hub Team- ADET Team

(This document is not a guideline, is based on literature review and hospital protocols)



Clinical presentation and epidemiological history

- Fever
- Cough
- Dyspnea
- Coming from areas considered to be at risk
- Contact with people with confirmed diagnosis of COVID-19

2 or more criteria present?
The patient is stopped in pre Triage

CLINICAL PHENOTYPES, MANAGEMENT, SUPPORT

LODI CLASSIFICATION OF CLINICAL TYPES

PHENOTYPE	1	2	3	4	5
CLINICAL FEATURES	fever, respiratory symptoms not necessary No hypoxia on ABG, negative XRay	Fever + opacities on x-ray OR hypoxia on ABG	More severe hypoxia on ABG, fever, multiple opacities, patient responsive to high flow O2 (SpO2 > 90% with O2 10-15 L/min)	preARDS, Need for CPAP to obtain acceptable levels of P/F Put antibacterial filter before PEEP valve!	ARDS, Typical of 35-70yr old males, SpO2 also 35-40%, apparent less serious conditions than ABG data
HOW TO PROCEED	Swab if patient at risk according to standard criteria	Hospitalization in the medical area, can deteriorate rapidly or veer towards improvement	Hospitalization in a sub-intensive area	Hospitalization in a sub-intensive or intensive area	Lung ultrasound: - interstitial syndrome with B lines, conserved sliding >> attempt CPAP - Interstitial syndrome mixed with multiple subpleural consolidations and reduced sliding >> intubation
VITAL SUPPORT	Symptomatic treatment	Symptomatic treatment SpO2 < 92% in FIO2 21% or Respiratory rate (Fr) > 30 acts / minute: HEMOGASANALYSIS	O2 → target SpO2: 92-96% (88% - 92% if COPD or severe restrictive). After 30-minutes re-evaluation of SpO2 and FR. TARGET >> continue; NO TARGET >> phenotype 4	SpO2 or FR: start CPAP / NIV PEEP 10 cmH2O + FIO2 to reach SpO2 92-96%. After 2 hours re-evaluation: if NO TARGET: phenotype 5. CPAP > 4 hours/d	Resuscitation assessment and ICU ARDS patients: after 24 hours from the diagnosis of ARDS >> dexmethasone 20 mg/day for 5 days then 10 mg/day for 5 days

Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 cp BID** + Chloroquine 500 mg BID for 20 days OR Hydroxychloroquine 200 mg BID (duration of treatment from 5 to 20 days according to clinical evolution).
Tocilizumab if SpO2 < 93%
**Low evidence

Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 cp BID** + Chloroquine 500 mg BID for 20 days OR Hydroxychloroquine 200 mg BID (duration of treatment from 5 to 20 days according to clinical evolution) + Steroids
Tocilizumab if SpO2 < 93%
**Low evidence

Diagnostics

(from Report first line COVID19 SIMEU, AABIP recommendations)

- Nasopharyngeal swab for Covid-19 in all suspected cases

Swab is gold standard but has a percentage of false negatives (Sensitivity 65%), in case of high clinical-radiological suspicion, negative swab does not exclude, so manage as covid-, repeat swab after

Bronchial lavage: in COVID positive or suspected patients has relative contraindications so it is recommended to use it ONLY when the patient is undiagnosed, intubated, in case of alternative diagnoses that could change the clinical management of the patient or in life-saving maneuvers. Bronchoscopy should be performed in a negative pressure room to ensure aerosol protection and maximum operator protection. If available, use disposable bronchoscopes.

Fast test (Li Z, et al. J Med Virol. 2020 Feb 27).

- Within 15 minutes it detects IgG and IgM on capillary blood
- sensitivity 88.66% and specificity 90.63%

Common to COVID patients leukopenia, LDH and PCR elevation, associated with respiratory alkalosis with EGA, with multiple Rx consolidations.

LAB: CBC, PCR, creatinine, blood glucose, albumin, ALT AST, bilirubin, CPK, pneumococcal and legionella urinary Agents, PT-INR, troponin, d-dimer (unfavorable prognostic index)

Neurological symptoms: Anosmia and ageusia frequently present also in asymptomatic patients; syncope; confusion in hypoxic patients.

Also frequently described as diarrhea (especially during antiviral therapy) consider orofecal transmission

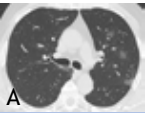
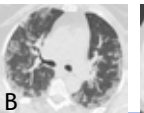
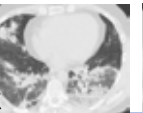
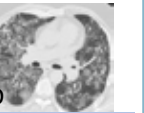
HRCT scan (Esine Hospital cases)

PRESYMPTOMATIC PHASE (A): few areas of hyperdensity with ground glass, often unilateral, with the involvement of few segments

FIRST WEEK OF THE BEGINNING OF THE SYMPTOMS (B) The lesions become bilateral, more extensive, widespread, affecting numerous segments. These are mainly areas with GG, with a preferentially peripheral but also central distribution, in some cases with overlapping of thickening of the inter and intra-lobular septa (crazy paving) and sometimes associated with thickening of the adjacent pleura. Rare findings are pleural effusion and lymphadenopathy.

SECOND WEEK (C) The GG pattern is reduced but it is still predominant and areas of parenchymal consolidation often appear with the characteristics of OR.

EVOLUTION (D) most patients undergo a favorable evolution with reduction of lung changes. Some patients become complicated by manifesting a typical ARDS pattern.

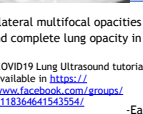
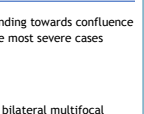
Bilateral multifocal opacities tending towards confluence and complete lung opacity in the most severe cases

COVID19 Lung Ultrasound tutorial available in <https://www.facebook.com/groups/1118364641543524/>

X-ray features

Lung Ultrasound patterns



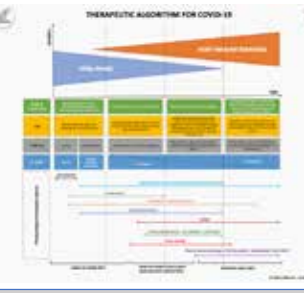



-Early bilateral multifocal areas of interstitial syndrome (A)
-Interstitial syndrome with B lines, sliding present (B) → attempt CPAP
-Interstitial syndrome mixed with multiple subpleural consolidations and reduced sliding → pronation, intubation

Current Therapy

Drug(s)	Rationale	Evidence	Dosage	Side Effects
Chloroquine phosphate and Hydroxychloroquine	Antimalarial inhibits viral entry and endocytosis and host immunomodulatory effects	In vitro activity against Coronaviruses including SARS-CoV-2 still limited evidence from RCT (trials ongoing)	Oral Chloroquine: 500 mg once or twice daily for 10 days Oral Hydroxychloroquine: 400 mg twice daily on day 1, then 200 mg twice daily on days	Common: Abdominal cramps, anorexia, diarrhea, nausea, vomiting, Major: Cardiovascular toxicity (including QTc prolongation), Hemolysis with G6PD deficiency Retinal toxicity
Lopinavir/ Ritonavir LPV/ RTV (Kaletra®)	Antiretroviral 3 CLP (Chymotrypsin-like protease inhibitor)	limited efficacy in COVID-19	400 mg/100 mg twice daily for 14 days	Common: gastrointestinal intolerance, nausea, vomiting, diarrhea, Major: Pancreatitis, hepatotoxicity, cardiac conduction abnormalities
Remdesivir (GS-5734)	Antiviral inibitore della RNA polimeri Compassionate use	In vitro evidence of activity against SARS-CoV-2, RCT still ongoing	200 mg IV loading dose, then 100 mg IV every 24 hours	Reversible elevation of transaminases
Corticosteroids	Reduces the inflammatory response in the lung	limited evidence in COVID-19, but evidence in other viral pneumonias, established role in ARDS	use prudently in critically ill patients with 2019-nCoV pneumonia; 1-1,5 mg/kg daily of methylprednisolone or equivalent	Hyperglycemia, delayed viral clearance, psychosis
Tocilizumab (Actemra®)	Monoclonal antibody binds IL-6 receptor and prevents IL-6 receptor activation reduces the cytokine storm	Case study/series describing the use of tocilizumab in patients with COVID-19 reported good outcome	400 mg IV or 8 mg/kg, if initial dose not effective, may administer second dose after 12 hours maximum single dose is 800 mg	Increase risk of infection, headache, hypertension, increased AST Major: hematologic effects, infections, hepatotoxicity, gastrointestinal perforations, hypersensitivity reactions
Hyperimmune Plasma	Transfer of hyperimmune globulin from convalescent donors to ill patients to help viral clearance	Anecdotal reports	0,3-0,5 g/kg/day over 5 days	Mild: headache, fever, rash, bronchospasm, myalgia Major: hypotension, shock
Heparin	Possible antiviral activity possible activity against endothelial vasculitis prophylactic use	In patients with SIC score >= 4 and DD > 6 times upper limit the use of heparin is associated with reduced mortality	4000 U/d sc < 80 kg 6000 U/d sc > 80 kg reduce dosage by GFR < 30 ml/min if any additional risk factor present or SIC score > 0 => previous thrombotic event, neoplasm	Bleeding Thrombocytopenia

New proposal therapy



BARICITINIB JAK inhibitor (ongoing trials)

RUXOLITINIB JAK inhibitor (ongoing trials)

ANAKINRA IL-1- inhibitor (ongoing trials)

SARILUMAB IL-6- inhibitor (ongoing trials)

CONVALESCENT PLASMA THERAPY (ongoing trials)

Individual Protection Devices

Waterproof gloves (double layer)		Dressing Sequence: - Remove personal items - Perform hand hygiene with alcoholic solution (30 seconds) - Check device integrity - Put on first pair of gloves - Put on footwear - Put on overcoat and secure it - Put on mask and adhere it well to the face. - Put on goggles - Put on cap and second pair of gloves (over the cuff of the gown)
Waterproof footwear (waterproof boots)		
Eye and face protection (mask or goggles)		
Protective clothing (suit/ gown and apron; head covering)		
Mask or respirator (resistant to liquids if worn with goggles instead of a mask)		Undressing Sequence: - Remove first pair of gloves and overcoat by rolling it on itself - Remove cap - Remove goggles - Remove the mask by touching only the elastics - Remove footwear - Remove second pair of gloves - Perform hand hygiene

Figura 3B. Versione del poster del 9 maggio 2020 tradotta in inglese.