

# Indicazioni per il trattamento domiciliare dei pazienti con COVID-19\*

Ignazio Grattagliano<sup>1</sup>, Davide Roberto Donno<sup>2</sup>, Alessandro Rossi<sup>1</sup>, Pierangelo Lora Aprile<sup>1</sup>, Gerardo Medea<sup>1</sup>, Erik Lagolio<sup>1</sup>, Guido Granata<sup>2</sup>, Damiano Parretti<sup>1</sup>, Aurelio Sessa<sup>1</sup>, Luigi Galvano<sup>1</sup>, Maurizio Cancian<sup>1</sup>, Ovidio Brignoli<sup>1</sup>, Gaetano Piccinocchi<sup>1</sup>, Luigi Spicola<sup>1</sup>, Riccardo Agati<sup>1</sup>, Mauro Ruggeri<sup>1</sup>, Lucio Zinni<sup>1</sup>, Raffaella Michieli<sup>1</sup>, Alberto Magni<sup>1</sup>, Nicola Petrosillo<sup>2</sup>, Claudio Cricelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SIMG; <sup>2</sup> Dipartimento Clinico e di Ricerca, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS, Roma

## Premessa

L'impatto della malattia da Coronavirus (COVID-19), causato dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2 sta incidendo gravemente sulla sostenibilità del SSN. I pazienti con forme da lievi a moderate di COVID-19 possono essere gestiti in modo efficiente a casa, riducendo così la pressione sul sistema sanitario e minimizzando l'impatto socio-psicologico sui pazienti<sup>1</sup>.

Generalmente, la malattia da COVID-19 si manifesta come una sindrome simil-influenzale con una varietà di sintomi lievi tra cui rinite, faringite, tosse e febbre. Tuttavia, in alcuni pazienti può insorgere una grave sindrome respiratoria acuta talvolta complicata da eventi tromboembolici polmonari che richiede l'ospedalizzazione<sup>2</sup>. Sebbene i pazienti con forme da lievi a moderate di COVID-19 possano essere gestiti in modo efficiente a casa, nessuno studio è stato finora proposto, condotto o pubblicato sulla terapia domiciliare dei pazienti con COVID-19. Pertanto, anche

se oggi conosciamo meglio questo virus e possediamo strumenti utili a identificare i soggetti che possono più facilmente sviluppare una forma più aggressiva di malattia, è necessario utilizzare indicazioni semplici e comprensibili sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e delle raccomandazioni ufficiali del Ministero della Salute<sup>3</sup> e dell'Istituto Superiore di Sanità<sup>4</sup>.

Lo scopo di questa *Expert Opinion*, sostenuta dalle evidenze presenti nella letteratura scientifica e dall'esperienza clinica maturata nel corso dell'epidemia, è quello di fornire solide indicazioni sul management clinico-farmacologico del paziente COVID-19 a domicilio.

## Quesiti

**Come possono i medici identificare i pazienti COVID-19 asintomatici, lievi, moderati o gravi?**

*Secondo l'OMS, il caso di COVID-19 asintomatico è definito come una persona con*

*un test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) positivo per Sars-CoV-2 in assenza di sintomi. Il paziente sintomatico lieve soddisfa invece la definizione di caso di COVID-19 senza evidenza di polmonite virale o ipossia. Una malattia moderata può includere: segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, respiro veloce) ma nessun segno di polmonite grave, inclusa la saturazione periferica di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) ≥ 92% in aria/ambiente. La malattia grave è definita dai segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, respiro veloce) associata a frequenza respiratoria > 30 atti/minuto, grave distress respiratorio o SpO<sub>2</sub> < 90% in aria ambiente.*

**Quali pazienti COVID-19 potrebbero essere trattati a casa?**

*La decisione se isolare e curare un paziente COVID-19 a casa dipende dalla valutazione clinica effettuata caso per caso dei soggetti COVID-19 positivi.*

*I pazienti asintomatici o quelli con malattia lieve o moderata senza fattori di rischio*

\* Il presente documento è un estratto dell'articolo Donno D.R. et al. "How to treat COVID-19 patients at home in the Italian context: an expert opinion" pubblicato sulla rivista "Infectious Disease Reports" 2021, volume 13, pp. 251-258 e sarà dagli autori stessi sottoposto a revisione e aggiornamento mensile in base a eventuali nuove evidenze scientifiche.

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Grattagliano I, Donno DR, Rossi A, et al. Indicazioni per il trattamento domiciliare dei pazienti con COVID-19. Rivista SIMG 2021;28(1):5-8.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



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>

per evoluzione sfavorevole (inclusi età > 60 anni, fumo, obesità, malattie cardiovascolari, diabete mellito, malattia polmonare cronica, malattia renale cronica, immunosoppressione e cancro) possono non richiedere intervento medico in urgenza o ricovero ospedaliero e potrebbero essere sufficientemente assistiti presso il loro domicilio<sup>5</sup>.

### Come gestire la febbre nei pazienti COVID-19 a casa?

L'OMS raccomanda che i pazienti COVID-19 ricevano un trattamento per la febbre e dolore associato all'infezione<sup>5</sup>. Il paracetamolo è suggerito come una scelta sicura e raccomandabile per la gestione precoce e domiciliare dello stato febbrile nei pazienti COVID-19<sup>3,5</sup>. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi l'acido acetilsalicilico e l'ibuprofene, sono risultati efficaci nel trattamento della sindrome simil-influenzale COVID-19 correlata<sup>3</sup> e inoltre dimostrano un potenziale beneficio nel contrastare la tempesta citochinica proinfiammatoria generata dall'infezione con conseguente riduzione del rischio di peggioramento delle manifestazioni respiratorie<sup>6-8</sup>. Si consiglia di non eccedere le dosi raccomandate, ovvero tre grammi al giorno per il paracetamolo. Occorre prestare attenzione ai possibili effetti collaterali dovuti ai FANS che, come è noto, possono provocare danni renali, epatici e gastrici, e precipitare uno scompenso cardiaco. Si raccomanda inoltre, durante le malattie febbrili, di assicurare un adeguato stato di nutrizione e idratazione.

### Quali parametri clinici dovrebbero essere valutati a casa?

La pulsossimetria domiciliare, valutata a riposo e dopo sforzo (test del cammino o della sedia), è un modo sicuro e non invasivo per valutare la saturazione di ossigeno nel sangue e permette l'identificazione precoce di bassi livelli di ossigeno nei pazienti con COVID-19 e può identificare le persone che necessitano di ossigenoterapia o ospedalizzazione<sup>9-11</sup>. La frequenza respiratoria è un altro parametro facilmente valutabile a casa. La tachipnea è un termine usato per definire la respirazione rapida e superficiale, che non deve essere confusa con l'iperventilazione, che si verifica quando

il respiro di un paziente è rapido ma profondo. La tachipnea negli adulti è definita dalla presenza di più di 20 atti respiratori/minuto, considerando che 10-20 atti respiratori/minuto rappresentano il limite della norma<sup>12</sup>.

### Quando un paziente COVID-19 dovrebbe essere ospedalizzato?

La saturazione periferica di ossigeno superiore al 92% (SpO<sub>2</sub> > 92%), misurata mediante pulsossimetria in aria ambiente, è considerata un limite di sicurezza per la gestione a casa di un paziente COVID-19<sup>3</sup>. L'ossigenoterapia è raccomandata quando la frequenza respiratoria supera i 20/atti minuto e la SpO<sub>2</sub> è ≤ 92 o al 90% in pazienti con BPCO, in aria ambiente.

Il ricovero è necessario quando i segni vitali diventano instabili ma anche quando la SpO<sub>2</sub> diminuisce rapidamente, cioè entro 2 ore<sup>10</sup>. I pazienti scarsamente sensibili alla somministrazione di O<sub>2</sub> dovrebbero essere urgentemente ricoverati in ospedale, se fattibile<sup>13</sup>. La decisione di ricoverare un paziente COVID-19 dipende anche dall'impossibilità di fornire un'adeguata assistenza domiciliare a causa delle condizioni socio-familiari di base.

### Quale trattamento antivirale potrebbe essere utile a casa per i pazienti con COVID-19 da lieve a moderato?

La somministrazione di terapia antivirale non è raccomandata a domicilio<sup>3</sup>. Data l'evidenza di inefficacia lopinavir/ritonavir non è raccomandato per il trattamento di pazienti con COVID-19<sup>14</sup>.

L'unico antivirale per il quale esistono alcune prove di efficacia contro COVID-19 è Remdesivir, un inibitore della RNA polimerasi virale RNA dipendente con attività inibitoria in vitro contro SARS-CoV-1 e sindrome respiratoria mediorientale causata da MERS-CoV. Remdesivir è indicato per i pazienti COVID-19 con polmonite che ricevono ossigeno, esclusi i pazienti che necessitano di ossigeno ad alto flusso o ventilazione meccanica non invasiva o ventilazione meccanica o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)<sup>15</sup>. Remdesivir non è quindi adatto per l'assistenza domiciliare e deve essere riservato ai pazienti ospedalizzati con coin-

volgimento polmonare nella fase iniziale della malattia.

### È utile somministrare idrossiclorochina o cloroquina per il trattamento domiciliare dei pazienti COVID-19?

L'idrossiclorochina, è un farmaco antinfiammatorio utilizzato contro i disordini reumatologici; la cloroquina è un farmaco anti-malarico usato per prevenire e curare la malaria nelle aree in cui la malaria rimane sensibile alla cloroquina.

Alcuni autori hanno suggerito l'uso di idrossiclorochina o cloroquina per la prevenzione o il trattamento domiciliare precoce dei pazienti COVID-19<sup>16</sup>. Tuttavia, in una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati controllati, non è stata trovata alcuna prova dell'efficacia dell'idrossiclorochina o della cloroquina<sup>17</sup>. Al contrario, sono stati descritti eventi avversi successivi alla sua somministrazione, incluso il prolungamento dell'onda QT e la degenerazione maculare<sup>18</sup>. Pertanto, attualmente non ci sono indicazioni sul trattamento con idrossiclorochina o cloroquina per i pazienti COVID-19.

### La profilassi antitrombotica è giustificata per i pazienti COVID-19 a casa?

Nell'aprile 2020, l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha incluso l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) tra i farmaci disponibili per il trattamento del paziente COVID-19<sup>19</sup>. COVID-19 è una malattia particolarmente debilitante, anche per i pazienti con sintomi lievi, pertanto, i pazienti sono spesso costretti a letto per diverse settimane, con un rischio maggiore di eventi tromboembolici. L'eparina può proteggere l'endotelio, probabilmente riducendo il livello dei biomarcatori infiammatori, e può prevenire la disfunzione polmonare micro- e macrocircolatoria e possibilmente limitare il danno d'organo<sup>20-22</sup>. Pertanto, i pazienti COVID-19 costretti a letto con sintomi respiratori acuti potrebbero essere trattati con EBPM a casa per prevenire il tromboembolismo polmonare. Si raccomanda una singola iniezione sottocutanea giornaliera di enoxaparina alla dose profilattica 40 mg/die (4000 UI, 20 mg/die in presenza di insufficienza renale grave ≤ 15-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

o peso corporeo < 45 kg) fino a quando il paziente non recupera la mobilità. Dosi maggiori sono da considerare allorché si sospetti un microembolismo polmonare e si è in attesa di ricovero ospedaliero: 80 mg/die (8000 UI) in pazienti con funzione renale normale e peso corporeo normale (45-100 kg) o malattia renale cronica da lieve a moderata (> 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); 100 mg/die (10.000 UI) in pazienti con peso corporeo elevato (> 100 kg); 40 mg/die (4000 UI) in pazienti con malattia renale da moderata a grave) o basso peso corporeo (< 45 kg)<sup>23,24</sup>.

### Quando è utile somministrare gli steroidi a casa per i pazienti COVID-19?

Poiché le forme più gravi di COVID-19 sono il risultato della reazione eccessiva del sistema immunitario al virus stesso, inclusa la tempesta di citochine e l'insufficienza multiorgano, l'uso di farmaci in grado di spegnere l'infiammazione può produrre importanti benefici in termini di controllo della malattia. Il desametasone, un ben noto corticosteroide, ha dimostrato una riduzione dei decessi per COVID-19 di un terzo nei pazienti con ventilatore e di un quinto in quelli con ossigeno<sup>25</sup>.

Tuttavia, i pazienti che si trovano in una fase iniziale dell'infezione possono essere svantaggiati dalla somministrazione di steroidi che potenzialmente causano un ritardo nella clearance del virus e inibiscono la proliferazione dei linfociti<sup>26</sup>. L'uso di corticosteroidi dovrebbe essere limitato solo ai pazienti con importanti disfunzioni polmonari che richiedono assistenza respiratoria spesso combinata con altri rimedi<sup>27</sup>.

L'OMS raccomanda l'uso di steroidi nel COVID-19 solo per malattia severa ed è contraria al suo utilizzo su pazienti COVID-19 non gravi<sup>28</sup>. La maggior parte dei pazienti COVID-19 a casa non è grave, quindi l'uso di steroidi a domicilio è limitato.

### Quando è indicato somministrare antibiotici ai pazienti COVID-19 a casa?

Dall'inizio dell'epidemia di COVID-19, per il trattamento precoce di questa infezione sono stati proposti antibiotici con proprietà immunomodulatorie come l'azitromicina. Tuttavia, la terapia antibiotica per il trattamento di

un'infezione virale è inefficace e non raccomandata. Le evidenze della letteratura scientifica non supportano l'uso dell'azitromicina nel trattamento del COVID-19<sup>29,30</sup>.

In una recente meta-analisi pubblicata, la coinfezione batterica è stata identificata solo nel 3,5% dei pazienti COVID-19 che necessitavano di ricovero ospedaliero; pertanto, la maggior parte dei pazienti COVID-19 a casa non richiede un trattamento antibatterico empirico<sup>31</sup>. Nei pazienti COVID-19, l'uso diffuso di antibiotici deve essere scoraggiato, poiché in assenza di beneficio comporta un'elevata insorgenza di resistenze batteriche e sviluppo secondario di germi resistenti che avranno un impatto sul carico di malattia e decessi sia durante la pandemia COVID-19 che dopo<sup>32</sup>. In conclusione, gli antibiotici non dovrebbero essere prescritti a casa a meno che non vi sia un forte sospetto clinico di una superinfezione batterica durante il corso di COVID-19, come evidenziato da una ricomparsa di febbre dopo un periodo di defervescenza e/o evidenza radiologica di polmonite di nuova insorgenza e/ o evidenza microbiologica di infezione batterica. La maggior parte di questi episodi si verifica durante lunghi soggiorni in ospedale, soprattutto in terapia intensiva e durante la ventilazione meccanica<sup>33</sup>. Solo in presenza di forte sospetto di superinfezione batterica, i pazienti gestiti a casa dovrebbero ricevere antibiotici secondo le linee guida per il trattamento della polmonite acquisita in comunità<sup>34</sup>.

### Integratori alimentari: sono efficaci per prevenire o curare COVID-19?

Alcuni integratori alimentari sono stati proposti come potenzialmente utili contro SARS-CoV-2, ma pochi sono stati clinicamente studiati. La lattoferrina è una glicoproteina legante il ferro della famiglia della transferrina che si trova nella maggior parte dei fluidi corporei con proprietà antinfiammatorie e immunomodulatorie<sup>35</sup>. Vari studi ne hanno proposto l'uso in profilassi o come terapia del COVID-19<sup>36</sup>. Tuttavia, finora non sono disponibili evidenze da studi clinici sulla sua efficacia nella prevenzione e/o nel trattamento del COVID-19.

Studi osservazionali riportano associazioni indipendenti tra basse concentrazioni sie-

riche di 25-idrossivitamina D (il principale metabolita circolante della vitamina D) e suscettibilità alle infezioni acute del tratto respiratorio<sup>37</sup>. In una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati controllati, l'integrazione di vitamina D ha ridotto il rischio di infezione acuta delle vie respiratorie<sup>38</sup>. In uno studio prospettico osservazionale, la carenza di vitamina D è stata riscontrata essere più frequente nelle forme severe di COVID-19 tali da richiedere il ricovero in terapia intensiva<sup>39</sup>. Pertanto, alcuni autori hanno suggerito l'uso della vitamina D con l'obiettivo di prevenire o trattare il COVID-19 ma sono necessari ulteriori studi, inclusi studi randomizzati controllati, per valutare l'efficacia della supplementazione di vitamina D sul decorso clinico di COVID-19<sup>40</sup>.

## Prospettive

Nel prossimo futuro, è probabile che nuovi farmaci, inclusi gli anticorpi monoclonali, saranno disponibili per contrastare anche a casa il progredire della malattia da COVID-19 al fine di ridurre le complicanze e di conseguenza la necessità di ospedalizzazione<sup>41,42</sup>.

## Ringraziamenti

Si ringraziano Alessandro Battaglia, Andrea Scalisi e Ettore Marconi per il pregevole contributo sulla ricerca bibliografica.

## Bibliografia

- 1 World Health Organization. Available: <https://covid19.who.int/>
- 2 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
- 3 Ministero della Salute. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. - 30/11/2020. [www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77455&parte=1%20&serie=null](http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77455&parte=1%20&serie=null)
- 4 Indicazioni per la prevenzione e il controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 negli hospice e nelle cure palliative domiciliari - Rapporto ISS COVID-19 n. 62/2020. [www.iss.it/documents/20126/0/Rapporti+ISS+COVID-19+62\\_2020.pdf/22d97348-9521-6262-518a-992e32274888?t=1608027987746](http://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporti+ISS+COVID-19+62_2020.pdf/22d97348-9521-6262-518a-992e32274888?t=1608027987746)
- 5 WHO. [www.who.int/publications/item/home-](http://www.who.int/publications/item/home-)

- care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts
- 6 Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, et al. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020;9:2586.
  - 7 Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Anesth Analg* 2021;132:930-41.
  - 8 Perico N, Suter F, Remuzzi G. A recurrent question from a primary care physician: how should I treat my COVID-19 patients at home? *Clin Med Invest* 2020;5:1-8.
  - 9 Jouffroy R, Jost D, Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Critical Care* 2020;24:313.
  - 10 Shah S, Majmudar K, Stein A, et al. Novel use of home pulse oximetry monitoring in COVID-19 patients discharged from the Emergency Department Identifies need for hospitalization. *Acad Emerg Med* 2020;27:681-92.
  - 11 Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1040-6.
  - 12 Park SB, Khattar D. Tachypnea. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541062](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541062)
  - 13 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ* 2020;369:m1461.
  - 14 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.
  - 15 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
  - 16 Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
  - 17 Kashour Z, Riaz M, Garbati MA, et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:30-42.
  - 18 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-40.
  - 19 [www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19](http://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19)
  - 20 Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
  - 21 Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Clin Transl Sci* 2020;13:1087-95.
  - 22 Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, et al. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci* 2015;2015:507151.
  - 23 Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1020-2.
  - 24 Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2020;13:1-7.
  - 25 Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;6:1330-41.
  - 26 Solinas C, Perra L, Aiello M, et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;54:8-23.
  - 27 Yang, C, Liu, J, Zhou, Y. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;10:1-10.
  - 28 Keyt H. WHO recommends corticosteroids for patients with severe or critical COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174:JC2.
  - 29 Gyselincik I, Janssens W, Verhamme P, et al. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. *BMJ Open Respir Res* 2021;8:e000806.
  - 30 RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:605-12.
  - 31 Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1622-9.
  - 32 WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance - 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
  - 33 Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: an alarming "collateral effect". *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:290-1.
  - 34 Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:45-67.
  - 35 Levay PF, Viljoen M. Lactoferrin: a general review. *Haematologica* 1995;80:252-67.
  - 36 Chang R, Ng TB, Sun WZ. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106118.
  - 37 Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40.
  - 38 Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356.
  - 39 Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* 2020;10:20191.
  - 40 The Lancet Diabetes Endocrinology. Vitamin D and COVID-19: why the controversy? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:2.
  - 41 Mahase E. COVID-19: FDA authorises neutralising antibody bamlanivimab for non-admitted patients *BMJ* 2020;371:m4362.
  - 42 Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:238-51.