

L'elogio dell'incertezza: una revisione sistematica living per valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici per pazienti affetti da covid-19

FABIO CRUCIANI¹, LAURA AMATO¹, FRANCO DE CRESCENZO^{1,2}, ZUZANA MITROVA¹, ROSELLA SAULLE¹, SIMONA VECCHI¹, MARINA DAVOLI¹

¹Dipartimento di Epidemiologia del SSR, ASL Roma 1, Regione Lazio, Roma; ²Dipartimento di Psichiatria, Università di Oxford, Regno Unito.

Pervenuto su invito il 1° febbraio 2021.

Riassunto. Introduzione. Il SARS-CoV-2 è un coronavirus che causa una malattia che può evolvere in una polmonite interstiziale potenzialmente letale. A dicembre 2020 in Italia più di 2 milioni di persone hanno contratto il virus e 78.755 persone sono decedute. La comunità scientifica sta studiando e testando numerosi principi attivi che possano essere efficaci e sicuri per curare le persone affette da covid-19. **Obiettivo.** Monitorare, sintetizzare e valutare la qualità delle informazioni relative alle prove di efficacia e sicurezza dei trattamenti. Le prove disponibili vengono sintetizzate in una revisione sistematica "living", che viene costantemente aggiornata sulla base dei risultati dei nuovi studi clinici. **Metodo.** Settimanalmente viene lanciata una ricerca bibliografica sulle principali banche dati elettroniche e sui registri di studi clinici. Due ricercatori selezionano indipendentemente gli articoli e ne valutano la qualità utilizzando i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration, e la certezza nella qualità complessiva delle prove è valutata utilizzando i criteri GRADE. **Risultati.** Al 31/12/2020, sono stati inclusi 101 studi controllati randomizzati che considerano 72 differenti confronti e includono complessivamente 55.281 pazienti. 37 farmaci sono testati rispetto al trattamento standard, 6 sono valutati rispetto al placebo e infine 29 confrontano tra loro diversi farmaci. Selezionando gli studi che valutano l'efficacia e la sicurezza di un farmaco rispetto al trattamento standard, che includono almeno 2 studi e che hanno una certezza delle prove da bassa ad alta, i risultati indicano che i corticosteroidi, il remdesivir, il favipiravir, le immunoglobuline, la colchicina e l'infusione di cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale potrebbero ridurre il rischio di mortalità. Sotto il profilo della sicurezza, non si osservano differenze tra il plasma da convalescente e il remdesivir rispetto al trattamento standard. Il remdesivir probabilmente riduce il rischio di eventi avversi seri; un simile effetto, sebbene meno forte, si nota anche per il tocilizumab e l'associazione lopinavir-ritonavir. Al contrario, l'idrossiclorochina, i corticosteroidi e la trasfusione di plasma da convalescente sono associati a problemi di sicurezza rispetto al rischio di eventi avversi seri. **Conclusioni.** I 101 studi inclusi considerano 72 confronti e numerosi esiti, i risultati spesso provenienti da singoli studi e di piccole dimensioni, e per il 61% con una certezza delle prove molto bassa, sono difficilmente riassumibili e il risultato finale è quello di aumentare l'incertezza piuttosto che fornire informazioni utili alla clinica e alla ricerca. Da tutto il lavoro svolto ci sembra emerga che la pandemia ha messo in evidenza le molte ombre della letteratura scientifica così come oggi si presenta in termini di strumento per il progresso delle conoscenze.

Parole chiave. Covid-19, GRADE, revisione sistematica, trattamenti farmacologici.

The praise of uncertainty: a systematic living review to evaluate the efficacy and safety of drug treatments for patients with covid-19.

Summary. Background. SARS-CoV-2 is a coronavirus that causes a disease which can lead to a severe form of fatal pneumonia. At december 2020 in Italy, more than 2 million people have contracted the virus and 78,755 people have died. The scientific community is studying and testing numerous compounds that can be effective and safe for treating people with covid-19. **Aim.** To synthesize and evaluate the quality of evidence of efficacy and safety for the treatment. The available evidence is summarized in a living systematic review, a review that is constantly updated on the basis of the results of the new clinical studies. **Methods.** A bibliographic search is launched weekly on the electronic databases and on the main clinical trial registers. Two researchers independently select the articles and assess the quality of the studies using the criteria developed by the Cochrane Collaboration, the certainty of the overall quality of the evidence is assessed using the GRADE criteria. **Results.** At 31/12/2020, 101 randomized controlled studies were included that consider 72 different comparisons and include a total of 55,281 patients. 37 drugs are tested with respect to the standard treatment, 6 are evaluated against placebo and finally 29 compare different drugs with each other. By selecting studies that evaluate the efficacy and safety of a drug compared to standard treatment, which include at least 2 studies and which have low to high certainty of evidence, results show that corticosteroids, remdesivir, favipiravir, immunoglobulins, colchicine, and umbilical cord mesenchymal stem cell infusion could reduce overall mortality. No differences for the risk of any adverse events are observed between convalescent plasma and remdesivir compared to standard treatment. Remdesivir probably reduces the risk of serious adverse events; a similar effect, although less strong, is also noted for tocilizumab and the lopinavir-ritonavir combination. In contrast, hydroxychloroquine, corticosteroids and convalescent plasma transfusion are associated with safety concerns with respect to the risk of serious adverse events. **Conclusions.** The 101 studies included consider 72 comparisons and numerous outcomes, the results often coming from single studies and of small dimensions, and for 61% with a very low certainty of evidence, are difficult to summarize and the final result is to increase the uncertainty rather than providing useful information to the clinic and research. From all the work carried out it seems to us that the pandemic has highlighted the many shadows of scientific literature as tool to improve knowledge.

Key words. Covid-19, GRADE, pharmacological treatment, systematic review.

Introduzione

Il SARS-CoV-2 è un coronavirus che causa una malattia chiamata covid-19. Le persone che contraggono il virus SARS-CoV-2 possono essere asintomatiche o avere una sintomatologia che varia da lieve a grave. Nelle forme più serie si sviluppa una grave forma di polmonite progressiva con possibile insufficienza multiorgano che può portare alla morte.

Dall'inizio dell'epidemia in Italia più di 2 milioni di persone hanno contratto il virus e 78.755 persone sono decedute (fonte Ministero della Salute Dash board: <https://bit.ly/36Ch8oJ>).

Attualmente non ci sono farmaci specifici contro il virus SARS-CoV-2 e la comunità scientifica, in uno sforzo senza precedenti, sta studiando e testando numerosi principi attivi che possano essere efficaci e sicuri per curare le persone affette da covid-19.

A oggi (31/12/2020), a livello internazionale sono stati registrati 2266 studi clinici randomizzati per il trattamento di questi pazienti (fonte: The Cochrane COVID-19 Study Register" disponibile su <https://covid-19.cochrane.org/>). In considerazione del particolare stato di emergenza dovuto all'epidemia da SARS-CoV-2 e della velocità con cui vengono pubblicati i risultati di queste sperimentazioni, il Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio/ASL Roma 1 ha ritenuto importante monitorare, sintetizzare e valutare la qualità delle prove di efficacia e sicurezza dei trattamenti farmacologici per il trattamento delle persone affette da covid-19 che si rendevano a mano a mano disponibili. Questo avviene attraverso la produzione di una revisione sistematica "living", cioè una revisione di studi prospettica che viene costantemente aggiornata sulla base dei risultati dei nuovi studi clinici che vengono via via pubblicati.

Metodi

CRITERI DI INCLUSIONE

Sono inclusi gli studi che soddisfano i seguenti criteri di inclusione:

- *popolazione*: persone affette da covid-19, come definito dagli autori dello studio. Nessun limite in base al genere o provenienza geografica;
- *intervento*: interventi farmacologici per il trattamento di persone con covid-19;
- *confronto*: trattamento standard, placebo, qualsiasi trattamento attivo;
- *esiti primari*: mortalità per tutte le cause;
- *esiti secondari*: numero di pazienti con eventi avversi, numero di pazienti con eventi avversi seri, durata della degenza ospedaliera, numero di pazienti dimessi, numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia, numero di pazienti con insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio, durata della degenza in terapia intensiva, numero di pazienti

che presentano un miglioramento della malattia polmonare (valutata con TAC), numero di pazienti negativizzati, tempo alla negativizzazione;

- *disegno di studio*: studi randomizzati controllati.

FONTE DEGLI STUDI

Con frequenza settimanale vengono ricercati studi randomizzati controllati nelle principali banche bibliografiche elettroniche:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Library;
- MEDLINE (via OVID);
- Embase (via OVID).

Per ogni banca dati è stata costruita una specifica strategia di ricerca.

Vengono inoltre ricercati studi in archivi di articoli in preprint come MedRxiv Health Sciences e bioRxiv Biology, i registri di studi clinici come Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) e Cochrane COVID-19 Register.

Tutte le ricerche partono da dicembre 2019.

Due ricercatori selezionano indipendentemente gli articoli sulla base del titolo e dell'abstract. Gli articoli potenzialmente rilevanti vengono acquisiti in full text e ne viene valutata la rispondenza ai criteri di inclusione da due ricercatori in modo indipendente. Eventuale disaccordo viene risolto tramite discussione.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Per la valutazione della qualità dei singoli studi sono utilizzati i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration¹ e valutate le seguenti dimensioni: il metodo di randomizzazione, cioè i metodi utilizzati per l'assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento e il mascheramento nell'assegnazione al braccio di trattamento o di controllo (*selection bias*); la cecità dei partecipanti e degli operatori sanitari che somministrano il trattamento (*performance bias*); la cecità di coloro che valutavano gli esiti (*detection bias*); le perdite al follow-up o le perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*); la pubblicazione selettiva degli esiti (*reporting bias*) e, infine, altri rischi di distorsione legati soprattutto alle fonti di finanziamento e/o a eventuali conflitti di interesse degli autori dello studio.

La certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito, è valutata utilizzando i criteri GRADE²⁻⁵ che prevedono la valutazione della qualità/certezza delle prove per ogni singola misura di esito considerata rispetto a 6 dimensioni: disegno di studio, rischi di bias degli studi, incoerenza (eterogeneità dei risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi. GRADE categorizza la qualità/certezza delle prove in quattro livelli:

1. ⊕⊕⊕⊕ *alta*: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
2. ⊕⊕⊕○ *moderata*: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
3. ⊕⊕○○ *bassa*: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
4. ⊕○○○ *molto bassa*: la stima dell'effetto è molto incerta.

La figura 1 illustra il processo che viene seguito per lo sviluppo della revisione living.

ANALISI DEI DATI

I risultati sono sintetizzati, dove possibile, in una meta-analisi. Per gli esiti dicotomici l'effetto dell'intervento è sintetizzato utilizzando il rischio relativo (RR), valutando l'incertezza in ogni risultato con intervallo di confidenza del 95% (IC 95%). Per gli esiti continui, per i quali ci aspettiamo una variabilità sostanziale tra studi, è calcolata la differenza media standardizzata (SMD) con IC 95%. L'eterogeneità statistica è valutata mediante il test statistico I^2 .

Risultati

Al 31 dicembre 2020, la ricerca bibliografica ha portato all'identificazione di 6646 record dopo l'eliminazione dei duplicati; di questi, 6566 sono stati esclusi sulla base del titolo e abstract e 134 reperiti in full text e valutati per l'eleggibilità. 32 sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione⁶⁻³⁷ e 101 sono stati inclusi³⁸⁻¹⁴¹. Nella figura 2 viene illustrato il

processo di selezione; nell'appendice, pubblicata nella versione online del presente articolo (www.recen-tiprogredi.it), è possibile consultare la tabella degli studi esclusi (tabella 1 appendice) e la tabella delle principali caratteristiche degli studi inclusi (tabella 2 appendice).

I 101 studi hanno coinvolto complessivamente 55.281 pazienti, di gravità da lieve a critica, con un numero medio di partecipanti pari a 447 persone (range da 18 a 16.443), 60% maschi con un'età media di 63 anni.

Dei 72 confronti, 37 valutano principi attivi rispetto al trattamento standard in pazienti di gravità variabile da moderata a critica, 6 valutano farmaci rispetto al placebo in pazienti di gravità lieve e infine 29 confrontano tra loro diversi farmaci. La durata media del trattamento negli studi è stata di 10,7 giorni (SD 4,5), mentre la durata media del follow-up è stata di 21,4 giorni (SD 11,7).

Il numero degli studi inclusi in ogni singolo confronto è estremamente variabile, 56 confronti includono un solo studio, 6 due studi, 4 tre studi, 2 sei studi e singoli confronti includono quattro, sette, otto e dieci studi ciascuno.

Gli esiti principali considerati sono: mortalità, eventi avversi, eventi avversi seri, durata dell'ospedalizzazione, durata della degenza in terapia intensiva, numero di pazienti dimessi, numero di pazienti negativizzati, tempo di negativizzazione, numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia, numero di pazienti che presentano un miglioramento della malattia polmonare (valutata con TAC), numero di pazienti con progressione/esa-cerbazione della malattia polmonare (valutata con TAC), numero di pazienti con insufficienza respiratoria e sindrome da distress respiratorio.

La figura 3 riporta il rischio di bias degli studi inclusi. La randomizzazione, la mancanza di cecità dei

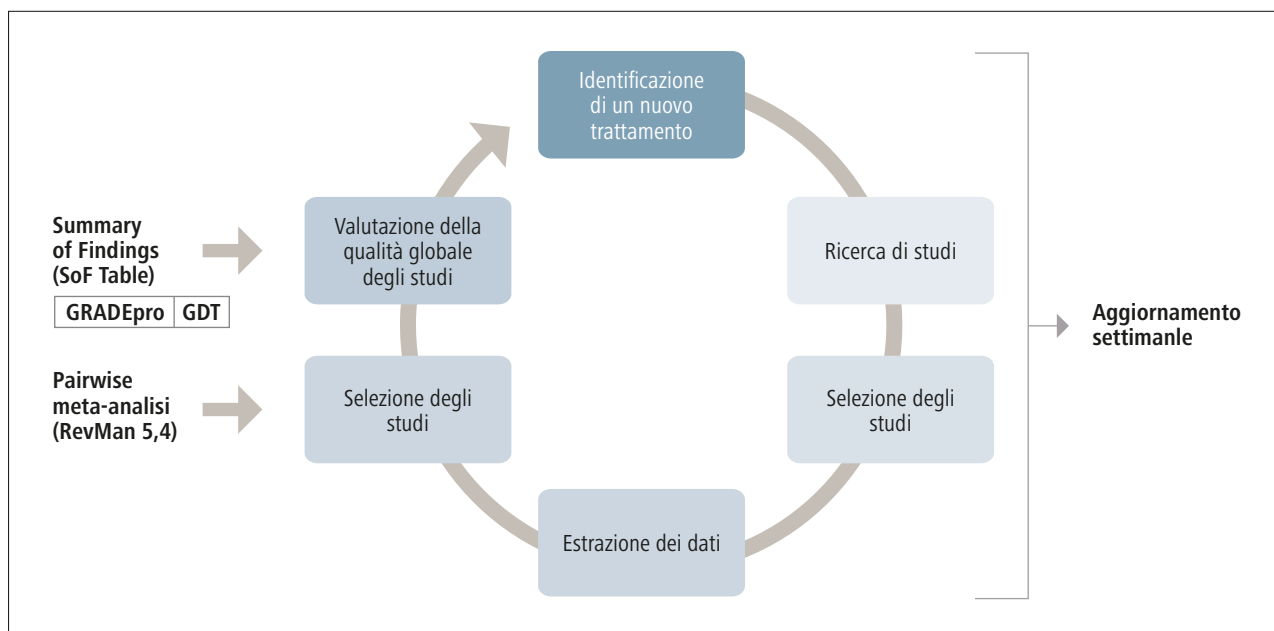


Figura 1. Percorso per lo sviluppo della revisione living.

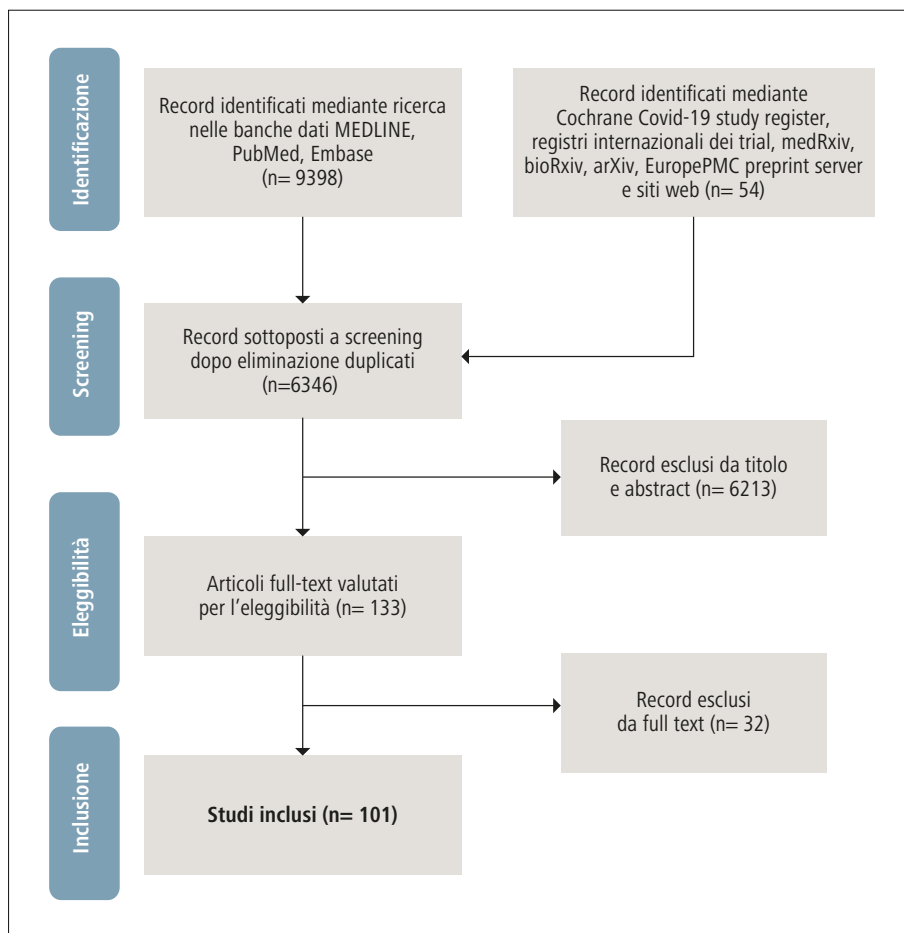


Figura 2. PRISMA Flow Diagram: processo di selezione dei lavori.

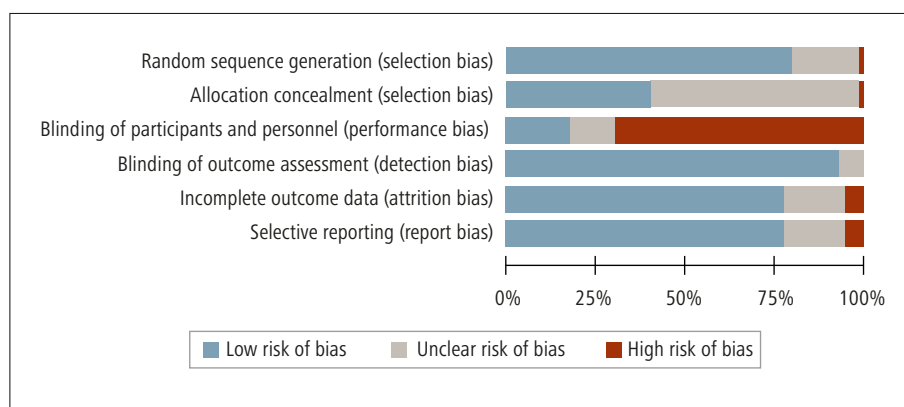


Figura 3. Valutazione complessiva del rischio di bias.

partecipanti e dei ricercatori coinvolti nello studio e problemi legati al reporting selettivo degli esiti rappresentano i principali rischi di distorsione degli studi.

La certezza delle prove complessiva è alta in 5 confronti (6,9%), moderata in 8 (11%), bassa in 15 (20,8%) e molto bassa nei rimanenti 44 confronti (61%) (tabella 3 in appendice).

Tutta questa mole di informazioni, spesso proveniente da singoli studi e di piccole dimensioni, con certezza delle prove molto bassa per il 61% dei confronti, è difficilmente riassumibile e ha come risultato

finale quello di aumentare l'incertezza piuttosto che fornire informazioni utili alla clinica e alla ricerca. Per questo abbiamo scelto di presentare i risultati dei confronti che includono almeno due studi, che hanno una certezza delle prove da bassa ad alta e che valutano l'efficacia e la sicurezza di un farmaco rispetto al trattamento standard. La scelta di presentare i risultati rispetto al trattamento standard è dovuta al fatto che, anche in presenza di una pandemia, non ci si dovrebbe allontanare dal principio che una ricerca medica serve a verificare se un nuovo approccio clini-

co può essere più vantaggioso del migliore approccio finora disponibile o di un placebo se per la malattia non esistono altre cure.

Partendo da queste premesse abbiamo selezionato i 37 confronti che valutano l'efficacia e la sicurezza di un farmaco rispetto al trattamento standard, e tra questi, abbiamo selezionato i 12 confronti che includevano almeno 2 studi e che avevano una certezza delle prove da bassa ad alta. Per questi vengono di seguito riportati i risultati rispetto ai tre esiti principali: mortalità, eventi avversi ed eventi avversi seri.

I risultati relativi a tutti i 72 confronti presentati con Tabelle di Evidenza GRADE come Summary of Findings Table (SoF), prodotte utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://gradepr.org>), sono consultabili sul sito del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio/ASL Roma 1 al seguente indirizzo <https://www.deplazio.net/farmacicovid/> e sul sito della Biblioteca on line Alessandro Liberati al seguente indirizzo <https://bal.lazio.it/emergenza-coronavirus-2019/informazioni-per-gli-operatori-sanitari/#progetto-covid-19>

MORTALITÀ

Dieci confronti, 52 studi inclusi^{39,42,44,45,47-50,52,54,56,57,59,61,64,65,67,68,70,71,75,76,79,83,85,87,92,94-97,108,109,112,113,115-117,119-129,131,133,133}, hanno soddisfatto i criteri sopra descritti, sei interventi potrebbero ridurre il rischio di mortalità rispetto al trattamento standard: i corticosteroidi, il remdesivir, il favipiravir, le immunoglobuline, la colchicina e l'infusione di cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale, per tutti la certezza delle prove è bassa. Potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità la trasfusione di plasma da convalescenti e l'idrossiclorochina, certezza delle prove bassa per entrambi, e l'associazione lopinavir-ritonavir e il tocilizumab, la certezza delle prove moderata per questi ultimi due confronti.

La tabella SoF1 GRADE riassume i risultati relativi all'esito "mortalità".

QUALSIASI EVENTO AVVERSO

Due confronti, 8 studi inclusi^{44,47,50,92,95,122,123,133}, hanno soddisfatto i criteri sopra descritti: il plasma da convalescente e il remdesivir, in entrambi i casi l'effetto sul rischio di qualsiasi evento avverso, rispetto al trattamento standard, potrebbe essere piccolo o nullo.

La tabella SoF2 GRADE riassume i risultati relativi all'esito "qualsiasi evento avverso".

NUMERO DI PAZIENTI CON EVENTI AVVERSI SERI

Sei confronti, 23 studi^{45,50,52,54,59,68,70,75,79,94,108,112,116,117,119,122-124,126,127,129,131,133}, hanno soddisfatto i criteri sopra descritti. Il remdesivir rispetto al trattamento standard probabilmente riduce il rischio di eventi avversi seri, il tocilizumab e l'associazione lopinavir-ritonavir, po-

trebbero ridurre il rischio di eventi avversi seri; per tutti e tre i confronti certezza delle prove moderata. L'idrossiclorochina e i corticosteroidi rispetto al trattamento standard potrebbero aumentare leggermente il rischio di eventi avversi seri, per entrambi certezza delle prove bassa; e infine la trasfusione di plasma da convalescente rispetto al trattamento standard aumenta il rischio di eventi avversi seri, certezza delle prove alta.

La tabella SoF3 GRADE riassume i risultati relativi all'esito "qualsiasi evento avverso".

Discussione

I risultati della revisione living forniscono le prove sull'efficacia dei trattamenti per pazienti affetti da COVID-19 aggiornati a dicembre 2020. I corticosteroidi, il remdesivir, il favipiravir, le immunoglobuline, la colchicina e l'infusione di cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale potrebbero ridurre il rischio di mortalità, per tutti la certezza delle prove è bassa. La trasfusione di plasma da convalescenti potrebbe avere un effetto piccolo e l'idrossiclorochina, l'associazione lopinavir-ritonavir e il tocilizumab potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità. Sotto il profilo della sicurezza, non si osservano differenze tra il plasma da convalescente e il remdesivir rispetto al trattamento standard mentre il remdesivir probabilmente riduce il rischio di eventi avversi seri; un simile effetto, sebbene meno forte, si nota anche per il tocilizumab e l'associazione lopinavir-ritonavir, per tutti certezza delle prove moderata. Al contrario l'idrossiclorochina, i corticosteroidi e la trasfusione di plasma da convalescente sono associati a problemi di sicurezza rispetto al rischio di eventi avversi seri.

Questi risultati sono sicuramente parziali e andrebbero confermati in studi di buona qualità. Molti studi inclusi in questa revisione living hanno una numerosità campionaria bassa, e diversi limiti metodologici potrebbero compromettere i risultati degli studi. La mancanza di cecità e il reporting bias sono tra le principali fonti di distorsione. Adottando la metodologia GRADE, la certezza delle prove complessiva è alta in 5 confronti (6,9%), moderata in 8 (11%), bassa in 15 (20,8%) e molto bassa nei rimanenti 44 confronti (61%). Il risultato finale è quello di aumentare l'incertezza piuttosto che fornire informazioni utili alla clinica e alla ricerca.

In generale, l'emergenza dovrebbe aver rafforzato la convinzione che le sperimentazioni devono essere rigorose anche in situazioni di emergenza come questa e che, in assenza di prove certe la scelta più etica è inserire pazienti in trial rigorosi e ben condotti invece di somministrare farmaci di cui non conosciamo il profilo di beneficio/rischio.

In conclusione, la pandemia ha messo in evidenza le molte ombre della letteratura scientifica così come oggi si presenta in termini di strumento per il progresso delle conoscenze.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Tabella SoF 1. Esito "mortalità".

Interventi farmacologici	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N. dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con trattamento standard	Rischio con intervento farmacologico			
Corticosteroidi	275 per 1000	242 per 1000 (209 a 281)	RR 0,88 (0,76 a 1,02)	7652 (7 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{a, b}
Remdesivir	112 per 1000	104 per 1000 (91 a 120)	RR 0,93 (0,81 a 1,07)	7345 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c, d}
Favipiravir	8 per 1000	4 per 1000 (1 a 28)	RR 0,56 (0,09 a 3,51)	527 (5 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^e
Immunoglobulina	397 per 1000	258 per 1000 (115 a 572)	RR 0,65 (0,29 a 1,44)	177 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{f, g}
Colchicina	58 per 1000	13 per 1000 (2 a 114)	RR 0,23 (0,03 a 1,97)	143 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^h
Cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale	47 per 1000	15 per 1000 (1 a 278)	RR 0,33 (0,02 a 5,94)	141 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{i, j}
Plasma convalescente	141 per 1000	129 per 1000 (99 a 172)	RR 0,92 (0,70 a 1,22)	1347 (8 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^k
Idrossiclorochina	191 per 1000	204 per 1000 (187 a 225)	RR 1,07 (0,98 a 1,18)	8170 (10 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^l
Lopinavir-ritonavir	192 per 1000	195 per 1000 (176 a 215)	RR 1,02 (0,92 a 1,12)	8010 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^m
Tocilizumab	104 per 1000	114 per 1000 (83 a 157)	RR 1,10 (0,80 a 1,51)	1324 (5 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ⁿ

Note:

- a. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e del personale in 5 studi, rischio alto rispetto alla randomizzazione in uno studio e non chiaro in un altro studio, rischio non chiaro in due studi rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali, rischio non chiaro in uno studio rispetto alla cecità dei partecipanti e del personale;
- b. abbassato di un livello per eterogeneità: I²=41%;
- c. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e dei clinici in due studi, in uno studio rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento, all'incompletezza dei dati degli esiti e per il reporting selettivo degli esiti;
- d. abbassato di un livello per eterogeneità: I²=40%;
- e. abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in tutti gli studi, rispetto al reporting rischio alto in uno studio e poco chiaro in un altro, rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci di trattamento in tutti gli studi e rischio poco chiaro rispetto all'incompletezza dei dati relativi agli esiti in uno studio;
- f. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e dei clinici/ricercatori e rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei pazienti ai gruppi di trattamento in due studi e rischio poco chiaro di reporting in un altro studio;
- g. abbassato di un livello per eterogeneità moderata: I²=56%;
- h. abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei pazienti ai bracci sperimentali e alto rischio rispetto alla cecità sia dei partecipanti che dei ricercatori in uno studio;
- i. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e del personale e per rischio non chiaro rispetto a entrambi i rischi di selezione dei partecipanti in uno studio;
- j. abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa;
- k. abbassato di due livelli per rischio alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici in 6 studi, 3 studi presentano un rischio non chiaro per dati incompleti negli esiti, 3 studi; rischio non chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento e uno studio rischio non chiaro rispetto al reporting selettivo degli esiti;
- l. abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in sei studi e poco chiaro in tre studi, rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei pazienti ai bracci sperimentali in cinque studi, uno studio presenta un rischio alto e quattro un rischio poco chiaro rispetto alla completezza dei dati riportati, rischio poco chiaro alla pubblicazione selettiva degli esiti in due studi;
- m. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in tutti gli studi e rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in uno studio;
- n. abbassato di un livello per alto rischio di distorsione rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in due studi e poco chiaro in due studi; per rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in tre studi.

Tabella SoF 2. Esito "eventi avversi".

Interventi farmacologici	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N. dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con trattamento standard	Rischio con intervento farmacologico			
Plasma convalescente	245 per 1000	265 per 1000 (223 a 314)	RR 1,08 (0,91 a 1,28)	715 (5 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a
Remdesivir	587 per 1000	593 per 1000 (516 a 681)	RR 1.01 (0,88 a 1,16)	1877 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}

Note:

- a. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei pazienti e dei clinici in 3 studi, due studi presentano un rischio non chiaro per dati incompleti negli esiti e due studi rischio non chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento, uno studio rischio non chiaro rispetto al reporting selettivo degli esiti;
- b. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alto alla cecità dei partecipanti e dei clinici in due studi, in uno studio rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento, all'incompletezza dei dati degli esiti e per il reporting selettivo degli esiti;
- c. abbassato di un livello per eterogeneità: I²=61%.

Tabella SoF 3. Esito "eventi avversi seri".

Interventi farmacologici	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N. dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con trattamento standard	Rischio con intervento farmacologico			
Remdesivir	253 per 1000	190 per 1000 (159 a 225)	RR 0,75 (0,63 a 0,89)	1877 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a
Tocilizumab	238 per 1000	209 per 1000 (174 a 255)	RR 0,88 (0,73 a 1,07)	1390 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b
Lopinavir-ritonavir	276 per 1000	174 per 1000 (108 a 284)	RR 0,63 (0,39 a 1,03)	245 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c
Idrossiclorochina	35 per 1000	39 per 1000 (24 a 65)	RR 1,12 (0,68 a 1,86)	1491 (6 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^d
Corticosteroidi	31 per 1000	46 per 1000 (10 a 219)	RR 1,47 (0,31 a 7,04)	686 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{e,f}
Plasma convalescente	83 per 1000	109 per 1000 (68 a 174)	RR 1,31 (0,82 a 2,09)	579 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Note:

- a. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alto alla cecità dei partecipanti e dei clinici in due studi, in uno studio rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento, all'incompletezza dei dati degli esiti e per il reporting selettivo degli esiti;
- b. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in tre studi e poco chiaro in due, rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in quattro studi, rischio poco chiaro rispetto alla cecità di chi valuta gli esiti in uno studio e rischio poco chiaro per l'incompletezza dei dati e il reporting degli esiti in uno studio;
- c. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in uno studio;
- d. abbassato di due livelli perché tre studi a rischio di distorsione alto e due non chiaro rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici, due studi presentavano un rischio di distorsione poco chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci di trattamento e uno studio rischio alto rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti;
- e. abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e del personale in due studi;
- f. abbassato di un livello per eterogeneità: I²=49%.

Bibliografia

- Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org
- Atkins D, Best D, Briss PA; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook D, et al.; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 605-14.
- Alltay O, Yang H, Aydin M, et al. Combined metabolic cofactor supplementation accelerates recovery in mild-to-moderate COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.10.02.20202614.
- Amat-Santos IJ, Santos-Martinez S, López-Otero D, et al. Ramipril in high-risk patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 268-76.
- Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, et al. Early anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: a randomized Phase II clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.09.17.20196212.
- Balykova LA, Govorov AV, Vasilyev AO, et al. [Characteristics of COVID-19 and possibilities of early causal therapy. Results of favipiravir use in clinical practice]. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)* 2020; 18: 30-40.
- Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, et al. Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020; 8: M20-6519.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e208857.
- Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG, et al. Early COVID-19 therapy with azithromycin plus nitazoxanide, ivermectin or hydroxychloroquine in outpatient settings significantly reduced symptoms compared to known outcomes in untreated patients. *medRxiv* 2020:2020.10.31.20223883.
- Cadegiani FA, McCoy J, Wambier CG, et al. 5-Alpha-reductase inhibitors reduce remission time of COVID-19: results from a randomized double blind placebo controlled interventional trial in 130 SARS-CoV-2 positive men. *medRxiv* 2020:2020.11.16.20232512.
- Cruz LR, Baladron I, Rittoles A, et al. Treatment with an anti-CK2 synthetic peptide improves clinical response in Covid-19 patients with pneumonia. A randomized and controlled clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.09.03.20187112.
- Davoodi L, Abedi SM, Salehifar E, et al. Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: a clinical trial. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13600.
- Delgado-Enciso I, Paz-Garcia J, Barajas-Saucedo CE, et al. Patient-reported health outcomes after treatment of COVID-19 with nebulized and/or intravenous neutral electrolyzed saline combined with usual medical care versus usual medical care alone: a randomized, open-label, controlled trial. [Preprint] [2020 Sep 10].
- de Alencar JCG, Moreira CdL, Müller AD, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020: cia1443.
- Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01897-20.
- Farahani RM, Mosaed R, Nezami-Asl A, et al. Evaluation of the efficacy of methylprednisolone pulse therapy in treatment of Covid-19 adult patients with severe respiratory failure: randomized, clinical trial. [Preprint] [2020 Sep 9].
- Fu W, Liu Y, Liu L, et al. An open-label, randomized trial of the combination of IFN- γ plus TFF2 with standard care in the treatment of patients with moderate COVID-19. *EClinicalMedicine* 2020; 100547.
- Ghaderkhani S, Arezoo, Salami A, et al. Efficacy and safety of arbidol in treatment of patients with COVID-19 infection: a randomized clinical trial. [Preprint] [2020 Oct 19].
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2015301.
- Hemilä H, Chalker E. Carrageenan nasal spray may double the rate of recovery from coronavirus and influenza virus infections: re-analysis of randomized trial data. [Preprint] [2020 Nov 16].
- Ibrahim D, Dulipsingh L, Zapatka L, et al. Factors associated with good patient outcomes following convalescent plasma in COVID-19: a prospective phase II clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.08.27.20183293.
- Lyngbakken MN, Berdal J, Eskesen A, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun* 2020; 11: 5284.
- MeiLan K, Bender Ignacio RA, Lopez Bernus A, et al. RUXCOVID: a phase 3, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19-associated cytokine storm. *American Association for Cancer Research* 2020; 26(18): Supplement PO-002.
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al.; BCN-PEP-CoV2 Research Group. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021801.
- Padmanabhan U, Mukherjee S, Borse R, et al. Phase II clinical trial for evaluation of BCG as potential therapy for COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.10.28.20221630.
- Painter WP, Holman W, Bush JA, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel broad-spectrum oral antiviral compound, molnupiravir, with activity against SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020:2020.12.10.20235747.
- Podder C, Chowdhury N, Sina M, et al. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC Journal of Medical Science* 2020; 14: 1-8.
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal Published Online First*: 12 November 2020.
- Roosbeh F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, et al. Sofosbuvir and daclatasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2020; dkaa501.
- Sigamani A, Shetty S, Madhavi, et al. Galectin antagonist use in mild cases of SARS-CoV-2; pilot feasibility randomised, open label, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.12.03.20238840.

34. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020; 173: 623-31.
35. Wang Q, Guo H, Li Y, et al. Efficacy and safety of leflunomide for refractory COVID-19: an open-label controlled study. *medRxiv* 2020:2020.05.29.20114223.
36. Yadegarinia D, Tehrani S, Abolghasemi S, et al. Evaluation of the efficacy of arbidol in comparison with the standard treatment regimen of hospitalized patients with Covid-19: a randomized clinical trial. *Arch Clin Infect Dis* 2020; 15: e106622.
37. Zhong M, Sun A, Xiao T, et al. A randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020:2020.04.15.20066266.
38. Abbaspour Kasgari H, Moradi S, Shabani AM, et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 3373-8.
39. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103: 1635-9.
40. Abd-Elsalam S, Soliman S, Esmail ES, et al. Do zinc supplements enhance the clinical efficacy of hydroxychloroquine? A randomized, multicenter trial. *Biol Trace Elem Res* 2020; doi: 10.1007/s12011-020-02512-1.
41. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2033130.
42. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020; 371: m3939.
43. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* 2020; S1201-9712(20)32506-6.
44. AlQahtani M, Abdulrahman A, AlMadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv* 2020:2020.11.02.20224303.
45. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 1317-29.
46. Ansrin K, Tolouian R, Ardalan M, et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: a randomized clinical trial. *Bioimpacts* 2020; 10: 209-15.
47. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.08.26.20182444.
48. Bajpai M, Kumar S, Maheshwari A, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy compared to fresh frozen plasma in severely ill COVID-19 patients: a pilot randomized controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.10.25.20219337.
49. Balykova LA, Granovskaya MV, Zaslavskaya KY, et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training* 2020; 9: 16-29.
50. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-26.
51. Brown SM, Peltan ID, Webb B, et al. Hydroxychloroquine versus azithromycin for hospitalized patients with suspected or confirmed COVID-19 (HAHPS). Protocol for a pragmatic, open-label, active comparator trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 1008-15.
52. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-99.
53. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 137-46.e3.
54. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al.; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2019014.
55. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.03.17.20037432.
56. Chen CP, Lin YC, Chen TC, et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PloS One* 2020; 15: e0242763.
57. Chen J, Liu D, Liu L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49: 215-9.
58. Chen J, Xia L, Liu L, et al. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa241.
59. Chen L, Zhang Z-y, Fu J-g, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv* 2020:2020.06.19.20136093.
60. Chen P, Nirula A, Heller B, et al.; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2029849.
61. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.03.22.20040758.
62. Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; e205503.
63. Chowdhury AT, Shahbaz M, Karim R, et al. A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID19 patients. *Res Square [Preprint]* 2020 [Posted 2020 Jul 14].
64. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz delas Revillas F, et al. GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020:2020.06.17.20133579.
65. Dabbous HM, El-Sayed MH, El Assal G, et al. A randomized controlled study of favipiravir vs hydroxychloroquine in COVID-19 management: what have we learned so far? *Res Square [Preprint]* 2020 [Posted 2020 Sep 29].
66. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01061-20.
67. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al; GRECCO-19 investigators. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2013136.
68. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al.; CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 1298-306.

69. Duarte M, Pelorosso FG, Nicolosi L, et al. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: an open randomized clinical trial. Preliminary report. medRxiv 2020:2020.08.04.20167205.
70. Dubée V, Roy P-M, Vielle B, et al. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. medRxiv 2020:2020.10.19.20214940.
71. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. Eur Respir J 2020; 2002808.
72. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. J Steroid Biochem Mol Biol 2020; 203: 105751.
73. Esquivel-Moynelo I, Perez-Escribano J, Duncan-Robert Y, et al. Effect and safety of combination of interferon alpha-2b and gamma or interferon alpha-2b for negativization of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. medRxiv 2020:2020.07.29.20164251.
74. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al.; COALITION COVID-19 Brazil II Investigators. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. Lancet 2020; 396: 959-67.
75. Gharbharan A, Jordans CE, Geurtsvan K, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv 2020:2020.07.01.20139857.
76. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, et al. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. BMC Infect Dis 2020; 20: 786.
77. Guvenmez O, Keskin H, Ay B, et al. The comparison of the effectiveness of lincocin® and azitro® in the treatment of covid-19-associated pneumonia: a prospective study. J Popul Ther Clin Pharmacol 2020; 27(S Pt 1): e5-e10.
78. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020:2020.10.26.20219345.
79. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al.; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2020; e206820.
80. Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. J Mol Cell Biol 2020; 12: 322-5.
81. Huang YQ, Tang SQ, Xu XL, et al. No statistically apparent difference in antiviral effectiveness observed among ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019: results of a randomized, open-labeled prospective study. Front Pharmacol 2020; 11: 1071.
82. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020; 395: 1695-704.
83. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Aug 9]. Clin Infect Dis 2020; ciaa1176.
84. Jagannathan P, Andrews JR, Bonilla H, et al. Peginterferon Lambda-1a for treatment of outpatients with uncomplicated COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. medRxiv 2020:2020.11.18.20234161.
85. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al, for the Metcovid Team. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase iib, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2020; ciaa1177.
86. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2020; NEJMoa2031994.
87. Kamran SM, Mirza Z-e-H, Naseem A, et al. Clearing the fog: is hydroxychloroquine effective in reducing Corona virus disease-2019 progression: a randomized controlled trial. medRxiv 2020:2020.07.30.20165365.
88. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. Int J Infect Dis 2020; S1201-9712: 32319-5.
89. Krolewiecki AJ, Lifschitz A, Moragas M, et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial. SSRN [Preprint] 2020 [Posted 2020 Nov 11].
90. Kumar S, de Souza R, Nadkar M, et al. A two-arm, randomized, controlled, multi-centric, open-label Phase-2 study to evaluate the efficacy and safety of Itolizumab in moderate to severe ARDS patients due to COVID-19. medRxiv 2020:2020.12.01.20239574.
91. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 2292-300.
92. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 460-70.
93. Li T, Sun L, Zhang W, et al. Bromhexine hydrochloride tablets for the treatment of moderate COVID-19: an open-label randomized controlled pilot study. Clin Transl Sci 2020; 13: 1096-102.
94. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. Med (N Y) 2020; 1: 105-13.e4.
95. Libster R, Marc GP, Wappner D, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. medRxiv 2020:2020.11.20.20234013.
96. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. medRxiv 2020:2020.08.06.20169573.
97. Lou Y, Liu L, Yao H, et al. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized, controlled trial. medRxiv 2020:2020.04.29.20085761.
98. Maldonado V, Hernandez-Ramírez C, Oliva-Pérez EA, et al. Pentoxifylline decreases serum LDH levels and increases lymphocyte count in COVID-19 patients: results from an external pilot study. Int Immunopharmacol 2021; 90: 107209.
99. Mansour E, Palma AC, Ulaf RG, et al. Pharmacological inhibition of the kinin-kallikrein system in severe COVID-19: a proof-of-concept study. medRxiv 2020:2020.08.11.20167353.

100. Mehboob R, Ahmad F, Qayyum A, et al. Aprepitant as a combinant with dexamethasone reduces the inflammation via neurokinin 1 receptor antagonism in severe to critical Covid-19 patients and potentiates respiratory recovery: a novel therapeutic approach. medRxiv 2020:2020.08.01.20166678.
101. Miller J, Bruen C, Schnaus M, et al. Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: results from a randomized controlled trial. Crit Care 2020; 24: 502.
102. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al.; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. Clin Infect Dis 2020; ciaa1009.
103. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, et al; Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med 2020; S2213-2600(20)30511-7.
104. Morteza SN, Nematollah G, Peyman N, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. Res Square [Preprint] 2020 [Posted 2020 Nov 24].
105. Nojomi M, Yasin Z, Keyvani H, et al. Effect of arbidol on COVID-19: a randomized controlled trial. Res Square [Preprint] 2020 [Posted 2020 Sep 16].
106. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. E Clinical Medicine 2020: 100645.
107. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, et al. Interferon β -1b in treatment of severe COVID-19: a randomized clinical trial. Int Immunopharmacol 2020: 106903.
108. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv 2020:2020.11.25.20237883.
109. RECOVERY Trial:
 - 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.
 - Horby PW, Mafham M, Bell JL, et al., RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2020; S0140-6736(20)32013-4.
 - Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. N Engl J Med 2020; NEJMoa2021436.
 - Horby PW, Roddick A, Spata E, et al. Azithromycin in hospitalised patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2020:2020.12.10.20245944.
110. Ren Z, Luo H, Yu Z, et al. A randomized, open-label, controlled clinical trial of azvudine tablets in the treatment of mild and common COVID-19, a pilot study. Adv Sci (Weinh) 2020; 7: 2001435.
111. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, et al. Early use of nizatamide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J 2020: 2003725.
112. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020.08.27.20183442.
113. Ruzhentsova T, Chukhlaev P, Khavkina D, et al. Phase 3 trial of coronavir (favipiravir) in patients with mild to moderate COVID-19. SSRN [Preprint] 2020 [Posted 2020 Oct 26].
114. Sadeghi A, Ali Asgari A, Norouzi A, et al. Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 3379-85.
115. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, et al. Intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone mitigate respiratory morbidity in coronavirus disease 2019. Crit Care Explor 2020; 2: e0280.
116. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. medRxiv 2020:2020.10.21.20210203.
117. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al.; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2020; e206615.
118. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: an open-label randomised trial. Int J Antimicrob Agents 2020; 56: 106143.
119. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al., and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 2165-76.
120. Shi L, Huang H, Lu X, et al. Treatment with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients with lung damage: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. medRxiv 2020:2020.10.15.20213553.
121. Shu L, Niu C, Li R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther 2020; 11: 361.
122. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al.; PlasmAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. N Engl J Med 2020; NEJMoa2031304.
123. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 324:1048-57.
124. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al.; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020; NEJMoa2028836.
125. Tabarsi P, Barati S, Jamaati H, et al. Evaluating the effects of intravenous immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: a randomized controlled trial. Int Immunopharmacol 2020; 107205.
126. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369: m1849.
127. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al.; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 1307-16.
128. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. Int J Infect Dis 2020; S1201-9712(20)32453-X.
129. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): a multi-

- center, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa446.
130. Vlaar APJ, de Bruin S, Busch M, et al. Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PAN-AMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e764-e773.
 131. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab ameliorates the hypoxia in COVID-19 moderate patients with bilateral pulmonary lesions: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. SSRN [Preprint] 2020 [Posted 2020 Aug 29].
 132. Wang M, Zhao Y, Hu W, et al. Treatment of COVID-19 patients with prolonged post-symptomatic viral shedding with leflunomide -- a single-center, randomized, controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1417.
 133. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395: 1569-78.
 134. 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* 2020; NEJMoa202318.
 135. Wu X, Yu K, Wang Y, et al. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: a pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing)* 2020; 6: 1185-91.
 136. Yakoot M, Eysa B, Gouda E, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/daclatasvir in the treatment of COVID-19: a randomized, controlled study. SSRN [Preprint] 2020 [Posted 2020 Oct 6].
 137. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: a multi-center trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother* 2020; 133: 11082138.
 138. Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, et al. SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients with nomaferon treatment: a randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 84-91.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Fabio Cruciani
Dipartimento di Epidemiologia del SSR
ASL Roma 1
Regione Lazio
Via Cristoforo Colombo 112
Scala A - Piano III
00147 Roma
E-mail: @: f.cruciani@deplazio.it

Appendice

Tabella 1. Studi esclusi e motivo di esclusione.	
Studio	Motivo di esclusione
Altay 2020	Tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
Amat Santos 2020	Tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione: pazienti con stenosi aortica a rischio covid-19
Balcells 2020	Tipo di confronto che non rientra nei criteri di inclusione: stesso trattamento in tempi diversi
Balykova 2020b	Articolo in russo
Barnabas 2020	Tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione: contatto con una persona con una recente infezione nota di SARS-CoV-2
Borba 2020	Tipo di confronto che non rientra nei criteri di inclusione: stesso farmaco a dosaggi diversi
Cadegiani 2020a	Tipo di disegno di studio che non rientra nei criteri di inclusione: studio non randomizzato
Cadegiani 2020b	Tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
Cruz 2020	Tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
Davoodi 2020	Tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione: covid-19 sospetta e non confermata e tipo di esiti
Delgado-Enciso 2020	Tipo di intervento che non rientra nei criteri di inclusione
de Alencar 2020	Tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione: parte dei partecipanti con CoViD-19 sospetta e non confermata
Doi 2020	Tipo di confronto che non rientra nei criteri di inclusione: stesso trattamento in tempi diversi
Farahani 2020	Tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
Fu 2020	Tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
Ghaderkhani 2020	Tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
Goldman 2020	Tipo di confronto che non rientra nei criteri di inclusione: stesso farmaco somministrato per durate diverse
Hemila 2020	Tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione
Ibrahim 2020	Tipo di disegno di studio che non rientra nei criteri di inclusione: studio non randomizzato
Lyngbakken 2020	Tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
MeiLan 2020	Nessun dato utilizzabile
Mitjà 2020b	Tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione: storia recente di esposizione a contatto ravvicinato a un paziente con covid-19 con un caso confermato dalla PCR
Padmanabham 2020	Tipo di intervento che non rientra nei criteri di inclusione
Painter 2020	Tipo di popolazione ed esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
Podder 2020	Dati non utilizzabili.
Rastogi 2020	Tipo di popolazione: pazienti con deficit di vitamina D e tipo di intervento: vitamina D
Roosbeh 2020	Tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
Sigamani 2020	Tipo di disegno di studio: studio di fattibilità di un RCT
Skipper 2020	Tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione: mista con sospetti covid-19 non confermati e tipo di esiti
Wang 2020	Tipo di disegno di studio che non rientra nei criteri di inclusione: studio non randomizzato
Yadegarinia 2020	Tipo di disegno di studio che non rientra nei criteri di inclusione: studio non randomizzato
Zhong 2020	Tipo di intervento che non rientra nei criteri di inclusione: acido α -lipoico

Tabella 2. Caratteristiche studi inclusi. [TS= trattamento standard].					
Studio	Paese di conduzione dello studio	Setting	N. pazienti randomizzati	Intervento	Controllo
Abbaspour Kasgari 2020	Iran	ospedaliero	48	Sofosbuvir (400 mg) + daclatasvir (60 mg) + ribavirin (1200 mg) + trattamento standard (TS)	TS
Abd-Elsalam 2020a	Egitto	ospedaliero	194	Idrossiclorochina (400 mg 2 volte/die nel primo giorno seguiti da 200 mg di compresse 2 volte/die) + TS	TS
Abd-Elsalam 2020b	Egitto	ospedaliero	191	Idrossiclorochina (400 mg 2 volte/die il giorno 1 poi 200 mg 2 volte/die per 5 giorni) + zinco (50 mg 2 volte/die) + TS	Idrossiclorochina (400 mg 2 volte/die giorno 1 poi 200 mg 2 volte/die per 5 giorni) + SC
ACTIV-3/TICO trial	Multicentrico: USA, Europa, Asia	ospedaliero	326	LY-CoV555 (7000 mg) +TS	TS
Agarwal 2020 (PLACID trial)	India	ospedaliero	464	Plasma convalescente (2 dosi di 200 mL) + TS	TS
Ahmed 2020	Bangladesh	ospedaliero	72	1. Ivermectina (12 mg) 2. Ivermectina(12 mg) + doxiciclina (200 mg giorno 1 poi 100 mg ogni 12 ore altri 4 giorni);	TS
AlQahtani 2020	Bahrain	ospedaliero	40	Plasma convalescente (400 ml: 200 ml in 2 ore per 2 giorni)	TS
Ansarin 2020	Iran	ospedaliero	78	Bromesina idrocloride (8 mg 3 volte/die)	TS
Avendaño-Solà 2020	Spagna	ospedaliero	81	Plasma da convalescente (unità singola da 250-300 mL)	TS
Bajpai 2020	India	ospedaliero	31	Plasma convalescente (500 ml in 2 dosi)	Plasma fresco congelato (500 ml in due dosi)
Balykova 2020	Russia	ospedaliero	200	Favipiravir (1600 mg giorno 1 poi 600 mg)	TS
Beigel 2020	Multicentrico: USA, UK, Europa, Asia, Sud America	ospedaliero	1062	Remdesivir (via endovenosa come dose di carico di 200 mg il giorno 1 poi mantenimento di 100 mg quotidiana dal giorno 2 al giorno 10 o fino alla dimissione dall'ospedale o alla morte) + TS	TS
Brown 2020	USA	ospedaliero	85	Idrossiclorochina (400 mg 2 volte/die giorno 1 poi 200 mg 2 volte/die per 4 giorni)	Azitromicina (500 mg giorno 1 poi 250 mg per 4 giorni)
Cao 2020	Cina (Wuan)	ospedaliero	199	Lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg per os) + TS	TS
Cao 2020 b	Cina	ospedaliero	43	Ruxolitinib (5 mg 2 volte/die) + TS	TS + placebo
Cavalcanti 2020	Brasile	ospedaliero	667	Idrossiclorochina (400 mg 2 volte/die) + Azitromicina (500 mg 1 volta/die) + TS	TS
Chen C 2020	Cina	ospedaliero	236	Favipiravir 1600 mg/ora il primo giorno, 2 volte/die; 600 mg/ora dal secondo giorno alla fine del trial 2 /die + TS	Umifenovir 200 mg ogni volta, 3 volte/die + TS
Chen CP 2020	Taiwan	ospedaliero	33	Idrossiclorochina (400 mg b.i.d. il giorno 1 e 200 mg b.i.d. per 6 giorni nei giorni 2-7) + TS	TS
Chen J 2020	Cina	Centro di assistenza sanitaria	30	Idrossiclorochina (400 mg per 5 gg)	TS
Chen J 2020 B	Cina	ospedaliero	30	Darunavir/cobicistat (una sola compressa contenente 800 mg di darunavir e 150 mg di cobicistat) + TS	TS

segue **Tabella 2.**

Studio	Paese di conduzione dello studio	Setting	N. pazienti randomizzati	Intervento	Controllo
Chen L 2020	Cina	ospedaliero	67	1. Clorochina (1000 mg QD al giorno 1, poi 500 mg QD per 9 giorni) + TS 2. Idrossiclorochina (200 mg BID per 10 giorni) + TS	TS
Chen P 2020	USA	domicilio	467	Anticorpo monoclonale neutralizzante LY-CoV555	Placebo
Chen Z 2020	Cina	ospedaliero	62	Idrossiclorochina 400 mg/d (200 mg/2 volte al giorno) + TS	TS
Cheng L-l 2020	Cina	ospedaliero	200	Fattore stimolante della colonia di granulociti umani (5 µg/kg, per via sottocutanea) + TS	TS
Chowdhury 2020	Bangladesh	domicilio	125	Ivermectina (200 µg/m/kg monodose) + Doxiciclina (100 mg BID)	Idrossiclorochina (400 mg 1° giorno, poi 200 mg BID per 9 giorni) + azitromicina (500 mg al giorno per 5 gg)
Corral-Gudino 2020	Spagna	ospedaliero	63	Metilprednisolone (40 mg ogni 12 ore per 3 giorni poi 20mg ogni 12 ore per 3 giorni) + TS	TS
Dabbous 2020	Egitto	ospedaliero	100	Favipiravir (3200 mg giorno 1, 600 mg giorni 2-10)	TS
Davoudi-Monfared 2020	Iran	ospedaliero	92	Interferone β-1a (44 microgrammi/ml (12 milioni IU/ml) di interferon β-1a) sottocutaneo per 14 giorni + TS	TS
Deftereos 2020_ GRECCO Trial	Grecia	ospedaliero	110	Colchicina (1,5 mg di dose di carico seguita da 0,5 mg dopo 60 minuti e dosi di mantenimento di 0,5 mg 2 volte/die)	TS
Dequin 2020	Francia		149	Idrocortisone (200 mg/giorno continuato a 200 mg/d fino al settimo giorno e poi 100 mg/d per 4 giorni e 50 mg/d per 3 giorni. Se lo stato respiratorio e generale del paziente era sufficientemente migliorato entro il giorno 4, è stato utilizzato un breve regime di trattamento (200 mg/d per 4 giorni, seguito da 100 mg/d per 2 giorni e poi 50 mg/d per i 2 giorni successivi, per un totale di 8 giorni)	TS
Duarte 2020	Argentina	ospedaliero	82	n=41 (analizzati 40) telmisartan (80 mg 2 volte/die) + TS	TS
Dubée 2020	Francia	ospedaliero	250	Idrossiclorochina (2 pastiglie di 200 mg 2 volte/die primo giorno poi 1 pasticca 2 volte/die) + TS	TS + placebo
Edalatifard 2020	Iran	ospedaliero	68	Metilprednisolone (250 mg/giorno) + TS	TS
Entrenas Castillo 2020	Spagna	ospedaliero	76	Calcifediol (capsule da 0,532 mg poi da 0,266 mg)	TS
Esquivel-Moynelo 2020	Cuba	ospedaliero	79	Interferone α 2b (3,0 milioni di unità internazionali) + interferone γ (0,5 milioni di unità internazionali) 2 volte a settimana per 2 settimane + lopinavir/ritonavir (200/50 mg ogni 12 ore) + clorochina (250 mg ogni 12 ore)	Interferone α 2b (3,0 milioni di unità internazionali) tre volte a settimana + lopinavir/ritonavir (200/50 mg ogni 12 ore) + clorochina (250 mg ogni 12 ore)
Furtado 2020	Brasile	ospedaliero	447	Idrossiclorochina + azitromicina (500/400 mg) + TS	Idrossiclorochina (400 mg) + TS

segue **Tabella 2.**

Studio	Paese di conduzione dello studio	Setting	N. pazienti randomizzati	Intervento	Controllo
Garebaghi 2020	Iran	ospedaliero	59	Immunoglobulina (intravenosa 5 g) + TS	TS + placebo
Gharbharan 2020	Olanda	ospedaliero	86	Plasma convalescente (300 ml per via endovenosa) il giorno dell'inclusione + TS	TS
Guyenmez 2020	Turchia	ospedaliero	24	Lincomicina (600 mg 2 volte/die)	Azitromicina (500 mg il giorno 1 poi 250 mg)
Hashim 2020	Iraq	ospedaliero e domicilio	140	Ivermectina (200 ug/kg al giorno per 2 giorni e altri 200 ug/kg dopo 7 giorni se necessario) + doxiciclina (capsule da 100 mg ogni 12 ore);	TS
Hermine 2020	Francia	ospedaliero	131	Tocilizumab (8 mg/kg)	TS
Huang 2020	Cina	ospedaliero	22	Cloroquina 500 mg per os 2 volte al giorno	Lopinavir-ritonavir 400 mg e 100 mg, per os 2 volte/die
Huang Y-Q 2020	Cina	ospedaliero	101	Ribavirin (via endovena alla dose di carico di 2 g, seguita da dosi orali di 400-600 mg ogni 8 ore a seconda del peso corporeo del paziente) + interferone- α (5 milioni di Unità o 50 mg per dose due volte; + lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg per dose due volte)	Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg per dose due volte) + interferone- α
Hung 2020	Cina	ospedaliero	127	Lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg ogni 12 ore + ribavirina 400 mg ogni 12 ore e tre dosi di 8 milioni di unità internazionali (U) di interferone beta-1b a giorni alterni	Lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg ogni 12 ore
Ivashchenko 2020	Russia	ospedaliero	60	1. Favipiravir (1600 mg BID il giorno 1 seguito da 600 mg BID il giorno 2-14 (1600/600 mg)) 2. Favipiravir (1800 mg BID il giorno 1 seguito da 800 mg BID il giorno 2-14 (1800/800 mg))	TS
Kahamis 2020	Oman	ospedaliero	89	Favipiravir (1600 mg giorno 1 poi 600 mg 2 volte/die per massimo 10 giorni) + Interferone β -1b (0,25 mg)	Idrossiclorochina (400 mg 2 volte/die al giorno 1 e poi 200 mg 2 volte/die per 7 giorni)
Kalil 2020	USA	ospedaliero	1033	Remdesivir (200 mg giorno 1 poi 100 mg giorno 2-10) + baricitinib (4 mg/die per 14 giorni);	Remdesivir + TS
Kamran 2020	Pakistan	ospedaliero	500	Idrossiclorochina (400 mg per os 2 volte/die per il primo giorno, seguiti da 200 mg 12 ore per i successivi 4 giorni) + TS	TS
Krolewicky 2020	Argentina	ospedaliero	45	Ivermectina 0,6 mg/kg/giorno	TS
Kumar 2020	India	ospedaliero	32	Itolizumab (iniziale 1,6 mg/kg 0,8 mg/kg settimanalmente) + TS	TS
Lenze 2020	USA	domicilio	152	Fluvoxamina (100 mg)	Placebo
Li T 2020	Cina	ospedaliero	18	Bromesina idrocloride (pasticche da 32 mg tid)	TS
Li Yueping 2020	Cina	ospedaliero	86	1. Lopinavir-ritonavir lopinavir (200 mg) potenziato con ritonavir (50 mg) (orale, q12h, 500 mg ogni volta per 7-14 giorni) + TS 2. Umifenovir (100 mg) (orale, 200 mg tre volte al giorno per 7-14 giorni) + TS	TS

segue **Tabella 2.**

Studio	Paese di conduzione dello studio	Setting	N. pazienti randomizzati	Intervento	Controllo
Libster 2020	Argentina	ospedaliero	160	Plasma convalescente (250 ml)	Placebo
Ling L 2020	Cina	ospedaliero	103	Plasma convalescente circa 4-13 ml/kg di peso corporeo	TS
Lopes 2020	Brasile	ospedaliero	38	Colchicina (0,5 mg 3 volte/die primi 5 giorni e 2 volte/die gli altri 5 giorni, in pazienti con insufficienza renale 0,25 mg 3 volte/die per i primi 5 giorni e poi 2 volte/die per gli altri 5) + TS	TS + placebo
Maldonado 2020	Messico	ospedaliero	54	Pentossifillina (400 mg ogni 8 ore)	TS
Mansour 2020	Brasile	ospedaliero	30	1. Icatibant (30 mg [3,0 ml di soluzione 10 mg/ml] a intervalli di 8 ore) + TS 2. Inibitore C1 esterasi/callicreina (20 UI/kg di peso corporeo il giorno 1 e il giorno 4 (ogni fiala contiene 500 UI di C1 esterasi/ inibitore della callicreina come prodotto liofilizzato per la ricostituzione con 10 ml di acqua sterile per iniezione) + TS	TS
Mehboob 2020	Pakistan	ospedaliero	18	Aprepitant (capsula 80 mg una volta al giorno come aggiunta per 3-5 giorni) + desametasone (20 mg)	Desametasone (20 mg)
Miller 2020	USA	ospedaliero	30	Auxora (dose iniziale 2,0 mg/kg (max 250 mg), e dosi successive 1,6 mg/kg (max 200 mg) a 24 e 48 ore) + TS	TS
Mitjà 2020a	Spagna	domicilio	293	Idrossiclorochina (800 mg al giorno 1, seguiti da 400 mg 1 volta al giorno per 6 giorni) + TS	TS
Monk 2020	UK	ospedaliero	101	Interferone β -1a (6 milioni unità)	TS + placebo
Morteza 2020	Iran	ospedaliero	180	1. Ivermectina (1 dose da 200 mcg/kg); 2. Ivermectina (3 dosi da 200 mcg/kg) 3. Ivermectina (1 dose singola 400 mcg/kg) 4. Ivermectina (3 dosi 400, 200, 200 mcg/kg)	TS + placebo
NCT04381936_ RECOVERY Trial	UK	ospedaliero	16443	1. Idrossiclorochina (4 pasticche: 800 mg a 0 e 6 ore poi 2 pasticche: 400 mg 12 ore dopo la dose iniziale ogni 12 ore nei 9 giorni seguenti + TS 2. Desametasone (6 mg 1 volta/die per 10 giorni) 3. Lopinavir-ritonavir (400 mg-100 mg ogni 12 ore) 3. Azitromicina (500 mg) + SC;	TS
Nojomi 2020	Iran	ospedaliero	100	Umifenovir (200 mg) + idrossiclorochina (400 mg BD il primo giorno seguito da 200 mg BD)	Lopinavir/ritonavir + idrossiclorochina (400 mg solo il primo giorno)
Omrani 2020	Qatar	domicilio	456	Idrossiclorochina + azitromicina (200 mg/250 mg)	1. Idrossiclorochina (200 mg) 2. Placebo
Pan 2020 (WHO SOLIDARITY trial)	Multicentrico: Europa, Sud America, Nord America, Asia, Sud Africa	ospedaliero	11330	1. Remdesivir (200 mg giorno 0 e 100 mg giorni 1-9) 2. Idrossiclorochina (4 compresse a 0 ore, 4 compresse a 6 ore, 2 compresse a 12 ore poi 2 compresse 2 volte/die da 200 mg) 3. Lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg) 4. Interferone β -1a (44 mcg o 10 mcg se pz con alto-flusso di ossigeno)	Tutti verso TS

segue **Tabella 2.**

Studio	Paese di conduzione dello studio	Setting	N. pazienti randomizzati	Intervento	Controllo
Prado Jeronimo 2020	Brasile	ospedaliero	416	Metilprednisolone (0,5 mg/kg due volte/die)	Placebo
Prasanna	USA	domicilio	120	Peginterferone λ -1a (180 mcg in singola dose)	Placebo
Rahmani 2020	Iran	ospedaliero	80	Interferone β -1b (250 mcg sottocutaneo a giorni alterni) +TS	TS
Ray 2020	India	ospedaliero	80	Plasma convalescente	TS
Ren 2020	Cina	ospedaliero	20	Azvodina (1 compressa da 5 mg) + TS	TS
Rocco 2020	Brasile	domicilio	475	Nitazoxanide (500 mg in soluzione orale, 20 mg/ml in 25 ml 3 volte/die)	Placebo
Rosas 2020	Multicentrico: Nord America, Europa, UK	ospedaliero	452	Tocilizumab (8 mg/kg infusione, maximum 800 mg) + TS	TS + placebo
Ruzhentsova 2020	Russia	domicilio	168	Favipiravir (1800 mg due volte/die 1 poi 800 mg 2 volte/die per almeno 10 giorni)	Umifenovir + interferone α -2b + idrossiclorochina
Sadeghi 2020	Iran	ospedaliero	70	Sofosbuvir/daclatasvir (400 mg/60 mg)	TS
Sakoulas 2020	USA	ospedaliero	34	Immunoglobulina intravenosa (0,5 g/kg)	TS
Salama 2020	Multicentrico: Nord America, Sud America, Africa, Sud Africa	ospedaliero	388	Tocilizumab (IV 8 mg/kg massimo 800 mg) + TS	TS + placebo
Salvarani 2020	Italia	ospedaliero	126	Tocilizumab (entro 8 ore dall'ingresso nello studio + TS; 8 mg/kg IV fino a un massimo di 800 mg con ripetizione dello stesso dosaggio dopo 12 ore)	TS
Sekhavati 2020	Iran	ospedaliero	111	Azitromicina (500 mg, 1 volta/die) + lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 volte/die) + idrossiclorochina (400 mg 1 volta al giorno)	Lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 volte/die) + idrossiclorochina (400 mg 1 volta al giorno)
Self 2020	USA	ospedaliero	479	Idrossiclorochina (400 mg 2 volte al giorno per le prime due dosi e poi 200 mg per le successive 8 dosi)	TS
Shi 2020	Cina	ospedaliero	101	Infusione di cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale (UC-MSC) ($4,0 \times 10^6$ cellule per ogni procedura, e sono state effettuate tre procedure per ogni paziente) + TS	TS + placebo
Shu 2020	Cina	ospedaliero	41	Infusione di cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale (hUC-MSC) + TS	TS
Simonovic 2020	Argentina	ospedaliero	334	Plasma convalescente	TS
Spinner NCT04292730(Gilead) 2020	Multicentrico: Nord America, Europa, Asia	ospedaliero	596	1. Remdesivir 10 giorni (200 mg IV il giorno 1 e 100 mg nei giorni seguenti) + TS 2. Remdesivir 5 giorni (200 mg IV il giorno 1 e 100 mg nei giorni seguenti) + TS	TS

segue **Tabella 2.**

Studio	Paese di conduzione dello studio	Setting	N. pazienti randomizzati	Intervento	Controllo
Stone 2020	USA	ospedaliero	243	Tocilizumab (IV 8 mg/kg massimo 800 mg) + TS	TS + placebo
Tabarsi 2020	Iran	ospedaliero	84	Immunoglobulina endovena (400 mg/kg al giorno per 3 dosi)	TS
Tang 2020	Cina	ospedaliero	150	Idrossiclorochina (1200 mg per 3 giorni, poi 800 mg) + TS	TS
Tomazini 2020	Brasile	ospedaliero	299	Desametasone (20 mg per via endovenosa una volta al giorno per 5 giorni, seguiti da 10 mg per via endovenosa una volta al giorno per altri 5 giorni o fino alla dimissione in terapia intensiva)	TS
Udwadia 2020	India	ospedaliero	150	Favipiravir (1800 mg 2 volte/die al giorno 1 e 800 mg 2 volte/die per il mantenimento) + TS	TS
Ulrich 2020	USA	ospedaliero	128	Idrossiclorochina (2 pasticche 400 mg giorno 1, 1 pasticca 200 mg giorni 2-5)	TS
Vlaar 2020	Paesi Bassi	ospedaliero	30	Anticorpo Anti-C5a (IFX-1) (800 mg in sette dosi)	TS
Wang 2020	Cina	ospedaliero	237	Remdesivir (200 mg il giorno 1 seguito da 100 mg nei giorni 2-10 in singole infusioni giornaliere) + TS	TS
Wang 2020	Cina	ospedaliero	65	n= 33 tocilizumab (400 mg)	TS
Wang M 2020	Cina	ospedaliero	50	Leflunomide (50 mg, q12h, 3 volte consecutive, per via orale; poi 20 mg, 1 volta/giorno per 8 giorni + interferone α -2a nebulizzato (3 milioni di UI ogni volta, aggiungendo 2 ml di acqua sterilizzata, inalazione di atomizzazione 2 volte/die)	Interferone α -2a nebulizzato (3 milioni di UI ogni volta, aggiungendo 2 ml di acqua sterilizzata, inalazione di atomizzazione 2 volte/die)
WHO-REMAP-CAP (Angus 2020)	Multicentrico: Regno Unito, Europa, Australia	ospedaliero	403	1. Idrocortisone (dose fissa 50/100 mg ogni 6 ore); 2. Idrocortisone al momento dello shock 50/100 mg ogni 6 ore)	TS
Wu 2020	Cina	ospedaliero	52	Triazavirin (moderati: 250 mg per via orale 3 volte/die; gravi/critici: 250 mg per via orale 4/die) + TS	TS + placebo
Yakoot 2020	Egitto	ospedaliero	89	Sofosbuvir (comprese da 400 mg) + Daclastavir (comprese da 60 mg) + TS	TS
Yan Lou 2020	Cina	ospedaliero	30	1. Baloxavir (80 mg 1 volta/die il 1° e il 4° giorno; per i pazienti che sono ancora positivi al test virologico il 7° giorno, non più di tre dosi aggiuntive) + TS 2. Favipiravir (prima dose 1600 mg o 2200 mg seguita da 600 mg 3 volte/die, e la durata della somministrazione non è stata superiore a 14 giorni) + TS	TS
Zhao 2020	China	ospedaliero (multicentrico)	26	Favipiravir (1600 mg giorno 1 poi 600 mg) + tocilizumab (4-8 mg/kg);	1. Favipiravir (1600 mg giorno 1 poi 600 mg); 2. Tocilizumab (4-8 mg/kg)
Zheng 2020	Cina	ospedaliero	89	Novafeferon, 40 mg	Novafeferon, 40 mg + Lopinavir/ritonavir (200/50 mg)

Tabella 3. Certezza complessiva delle prove per singoli confronti.

Confronto	N. studi inclusi	N. pazienti	Certezza delle prove
Anticorpo LY-CoV555 verso trattamento standard (TS)	1	326	alta
Baricitinib + remdesivir rispetto a TS	1	1033	alta
Anticorpo LY-CoV555 verso placebo	1	467	alta
Idrossiclorochina rispetto a placebo	1	304	alta
Idrossiclorochina + azitromicina rispetto a placebo	1	304	alta
Corticosteroidi verso TS	7	7652	bassa
Idrossiclorochina rispetto a TS	10	8170	bassa
Interferone β -1a verso TS	3	4290	bassa
Interferone β -1b verso TS	1	80	bassa
Lopinavir-ritonavir verso TS	3	8010	bassa
Plasma convalescente verso TS	8	1347	bassa
Remdesivir verso TS	4	7345	bassa
Umifenovir rispetto a TS	1	52	bassa
Fluvoxamina verso placebo	1	152	bassa
Nitazoxamide verso placebo	1	475	bassa
Favipiravir rispetto a umifenovir	1	236	bassa
Lopinavir/ritonavir + interferone α verso ribavarina + interferone α	1	69	bassa
Lopinavir + ritonavir + ribavirina + interferone β -1b verso lopinavir + ritonavir	1	127	bassa
Ribavarina + lopinavir/ritonavir + interferone α rispetto a ribavarina + interferone α	1	65	bassa
Ribavarina + lopinavir/ritonavir + interferone α verso lopinavir/ritonavir + interferone α	1	68	bassa
Azitromicina verso TS	1	7764	moderata
Fattore stimolante la colonia di granulociti umani ricombinanti (rhG-CSF) verso TS	1	200	moderata
Idrossiclorochina + azitromicina verso TS	1	444	moderata
Tocilizumab verso TS	6	1577	moderata
Triazavirin verso TS	1	52	moderata
Idrossiclorochina + azitromicina verso Idrossiclorochina	2	885	moderata
Ivermectina + doxiciclina verso Idrossiclorochina + azitromicina	1	125	moderata
Lopinavir-ritonavir verso umifenovir	1	69	moderata
Anticorpo anti-C5a (IFX-1) verso TS	1	30	molto bassa
Auxora verso TS	1	30	molto bassa
Azvudina verso TS	1	20	molto bassa
Baloxavir verso TS	1	20	molto bassa
Bromesina idrocloride verso TS	2	96	molto bassa
Calcifediol verso TS	1	76	molto bassa
Cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale (hUC-MSC) verso TS	2	141	molto bassa

segue

segue **Tabella 3.**

Confronto	N. studi inclusi	N. pazienti	Certezza delle prove
Cloroquina verso TS	1	39	molto bassa
Colchicina verso TS	2	143	molto bassa
Darunavir/cobicistat verso TS	1	30	molto bassa
Favipiravir verso TS	6	694	molto bassa
Icatibant verso TS	1	20	molto bassa
Immunoglobulina verso TS	3	177	molto bassa
Inibitore C1 esterasi/callicreina verso TS	1	20	molto bassa
Itolizumab verso TS	1	32	molto bassa
Ivermectina verso TS	3	183	molto bassa
Ivermectina + doxiciclina verso TS	2	188	molto bassa
Pentossifillina verso TS	1	54	molto bassa
Ruxolitinib verso TS	1	41	molto bassa
Sofosbuvir + daclatasvir verso TS	2	155	molto bassa
Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin verso TS	1	48	molto bassa
Telmisartan verso TS	1	82	molto bassa
Perginterferone λ 1a verso placebo	1	120	molto bassa
Aprepitant + desametasone verso desametasone	1	18	molto bassa
Azitromicina + lopinavir/ritonavir + idrossicloroquina verso lopinavir/ritonavir + idrossicloroquina	1	111	molto bassa
Baloxavir verso favipiravir	1	19	molto bassa
Cloroquina verso lopinavir-ritonavir	1	22	molto bassa
Favipiravir verso tocilizumab	1	12	molto bassa
Favipiravir + interferone beta1b verso Idrossicloroquina	1	89	molto bassa
Favipiravir + tocilizumab verso tocilizumab	1	19	molto bassa
Favipiravir + tocilizumab verso favipiravir	1	21	molto bassa
Icatibant verso inibitore C1 esterasi/callicreina	1	20	molto bassa
Idrossicloroquina verso azitromicina	1	85	molto bassa
Idrossicloroquina verso cloroquina	1	53	molto bassa
Idrossicloroquina + zinco verso idrossicloroquina	1	191	molto bassa
Interferone a 2b + interferone g verso interferone α -2b	1	63	molto bassa
Ivermectina + doxiciclina verso ivermectina	1	48	molto bassa
Leflunomide + interferone α -2a verso interferone α -2a	1	52	molto bassa
Lincomicina verso azitromicina	1	24	molto bassa
Novaferon verso lopinavir/ritonavir	1	59	molto bassa
Novaferon + lopinavir/ritonavir verso lopinavir/ritonavir	1	59	molto bassa
Novaferon + lopinavir/ritonavir verso novaferon	1	60	molto bassa
Plasma convalescente verso plasma standard congelato	1	29	molto bassa
Umifenovir + idrossicloroquina verso lopinavir/ritonavir + idrossicloroquina	1	100	molto bassa