

LE INFEZIONI IN MEDICINA

*The Official Journal
of the Italian Society of Infectious
and Tropical Diseases*

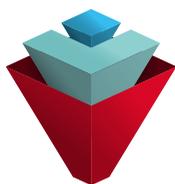


is Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,
Pubmed/Medline/Index Medicus, Scopus,
Ebsco, SCImago, Scirus, Google Scholar



H
I
COVID 2020
L'ESPERIENZA LOMBARDA

Speciale 3 - 2020



BIKTARVY®

bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/
tenofovir alafenamide 25 mg cpr



Inquadrare il QR CODE
per accedere al Riassunto
delle Caratteristiche del Prodotto

Depositato presso AIFA in data 19/05/2020 - Cod. HIV2034

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES
A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

Speciale 3 - 2020



Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Phone +39 0382/526253
Fax +39 0382/423120
e-mail: edint.edimes@tin.it

Editorial office

Department of Medicine
and Surgery
University of Salerno, Italy
Largo Città di Ippocrate s.n.c.
84131 Salerno, Italy
Phone +39 089 672420
Fax +39 089 2144269
e-mail: info@infezmed.it
website: www.infezmed.it

Journal Manager and Publisher
P.E. Zoncada

Registration Court
of Milano n. 506
del 6/9/2007



SOMMARIO

Introduzione 5

Marco Rizzi

Capitolo 1 - MANAGEMENT DI HIV/AIDS IN CORSO DI PANDEMIA DA COVID-19

COVID-19 nelle persone che vivono con HIV 7
**e raccomandazioni per il trattamento
di HIV/AIDS durante la pandemia**

Adriano Lazzarin

HIV-Care 2020: il bisogno di riemergere 12
dalla emergenza COVID-19

Adriano Lazzarin

Capitolo 2 - COVID-19 OPINIONI DI TRATTAMENTO

Vademecum per la cura delle persone 13
con infezione da SARS-CoV-2

Società Italiana di Malattie Infettive

Sezione Lombardia

3 novembre 2020

Vademecum della cura delle persone 18
con infezione da SARS-CoV-2 non ospedalizzate

*Federazione Regionale degli Ordini dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri della Lombardia*

12 novembre 2020

Atti di indirizzo per la gestione integrata 23
**ospedale-territorio per l'assistenza ai pazienti
affetti da COVID-19 o sospetti**

Decreto della Giunta della Regione Lombardia

19 novembre 2020

La seconda ondata della pandemia 32
**da COVID-19: consapevolezza,
certezze e incertezze**

Antonella Castagna

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

EDITOR IN CHIEF

Silvano Esposito

Professor of Infectious Diseases, Department of Medicine,
University of Salerno, Italy

CO-EDITORS

Massimo Andreoni

Department of Infectious Diseases, University of Rome, "Tor Vergata", Rome, Italy

Giovanni Di Perri

Department of Infectious Diseases, University of Turin, Italy

Massimo Galli

Department of Infectious Diseases, University of Milan, Italy

MANAGING EDITORS

Silvana Noviello

Naples, Italy

Isabella Esposito

Naples Italy

ASSOCIATE EDITORS

HIV/AIDS

Andrea Calcagno

Unit of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences,
University of Turin, "Amedeo di Savoia" Hospital, Turin, Italy

Roberto Cauda

Department of Infectious and Tropical Diseases, Catholic University
"Sacro Cuore", Rome, Italy

Vicente Soriano

UNIR Health Sciences School and Medical Center Madrid, Spain

VIRAL HEPATITIS

Giovanni Battista Gaeta

Department of Infectious and Tropical Diseases, University "Luigi Vanvitelli",
Naples, Italy

Kose Sukran

Izmir Tepecik Education and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases
and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey

Gloria Taliani

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Rome
"La Sapienza", Rome, Italy

FUNGAL INFECTIONS

Francesco Barchiesi

Department of Infectious Diseases, University of Marche,
"Umberto I Hospital", Ancona Italy

Roberto Luzzati

Clinical Department of Medical, Surgical and Health Sciences,
Trieste University, Trieste, Italy

Pierluigi Viale

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Bologna, Italy

BACTERIAL INFECTIONS

Matteo Bassetti

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Genoa,
"San Martino" Hospital, Genoa, Italy

Saeed Kordo

Microbiology Department, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust,
University of Southampton Medical School, Southampton, UK

CLINICAL MICROBIOLOGY

Francesco Giuseppe De Rosa

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Turin,
"Amedeo di Savoia" Hospital, Turin, Italy

Samadi Kafil Hossein

Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

INFECTIONS IN THE IMMUNOCOMPROMIZED HOST

Paolo Grossi

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Insubria,
Varese, Italy

Marcello Tavio

Unit of Emerging and Immunosuppressed Infectious Diseases, Department
of Gastroenterology and Transplantation, Azienda Ospedaliero Universitaria,
Torrette Ancona, Italy

EMERGING INFECTIOUS DISEASES

Giuseppe Ippolito

National Institute for Infectious Diseases "Lazzaro Spallanzani" IRCCS,
Rome, Italy

Giovanni Rezza

Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

Alfonso J. Rodríguez-Morales

Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira (UTP),
Pereira, Risaralda, Colombia

CNS INFECTIONS

Pasquale Pagliano

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Salerno, Italy

Matthijs C Brouwer

Department of Neurology, Center of Infection and Immunity Amsterdam,
Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam,
The Netherlands

RESPIRATORY INFECTIONS AND TUBERCULOSIS

Jaffar A Al-Tawfiq

Johns Hopkins Aramco Healthcare, Dhahran, Saudi Arabia

Roberto Parrella

Department of Infectious Diseases, AORN dei Colli, Naples, Italy

Alessandro Sanduzzi

Department of Pulmonology, University "Federico II", Naples, Italy

TROPICAL DISEASES

Spinello Antinori

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Milan, Italy

Francesco Castelli

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Brescia, Italy

Paniz-Mondolfi Alberto

Laboratory of Medical Microbiology, Department of Pathology,
Molecular and Cell-based Medicine, The Mount Sinai Hospital-Icahn
School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

ANTRHOPOZOONOSES

Antonio Cascio

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Palermo,
Palermo, Italy

Chiara Iaria

Infectious Diseases Unit, ARNAS Civico Di Cristina, Benefratelli Palermo,
Palermo, Italy

HISTORY OF INFECTIOUS DISEASES

Carlo Contini

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Ferrara,
Ferrara, Italy

Gregory Tsoucalas

History of Medicine, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa,
Greece

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

EDITORIAL BOARD

Anyfantakis Dimitrios • Primary Health Care Centre of Kissamos, Chania, Crete, Greece

Atalay Mustafa Altay • Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Biçer Suat • Department of Child Health and Pediatrics, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

Bonnet Eric • Department of Infectious Diseases, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse, France

Borgia Guglielmo • Department of Infectious Diseases, University Federico II, Naples, Italy

Bouza Emilio • Division of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Bouza Eiros José M^a • Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

Brancaccio Giuseppina • Department of Infectious Diseases, University "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Camporese Alessandro • Microbiology and Virology Department, Pordenone Hub Hospital, AAS 5 "Friuli Occidentale", Pordenone, Italy

Cardona-Ospina Jaime • Public Health and Infection Research Group, Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

Coppola Nicola • Department of Infectious Diseases, University "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Corcione Silvia • Department of Infectious Diseases, University of Turin, Italy

Dal Tuba • Department of Medical Microbiology, Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

de Araújo Filho João Alves • Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil

d'Arminio Monforte Antonella • Infectious and Tropical Diseases Institute, University of Milan, San Paolo Hospital, Milan, Italy

dos Santos Vitorino Modesto • Medicine Department of Armed Forces Hospital (HFA) and Catholic University of Brasília, Brasília-DF, Brazil

Dryden Matthew • Department of Microbiology and Infection, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust PHE, Porton, Salisbury, UK

Ece Gulfem • Medical Microbiology Laboratory, Medical Park Hospital, Izmir, Turkey

Erbay Riza Hakan • Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

Franci Gianluigi • Department of Microbiology, University of Salerno, Italy

Garau Javier • Department of Medicine, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

Gentile Ivan • Department of Infectious Diseases, University "Federico II", Naples, Italy

Giacometti Andrea • Clinic of Infectious Diseases, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

Gould Ian • Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill, Aberdeen, UK

Gyssens Inge • Department of Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Gupta Nitin • Department Infectious Disease, Kasturba Medical College, Manipal, India

Karamanou Marianna • Department of History of Medicine, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

Kazama Itsuro • Department of Physiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

Lakatos Botond • Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Saint Laszlo Hospital Budapest, Budapest, Hungary

Lari Rastegar • Department of Microbiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Lipsky Benjamin Alan • Department of Medicine, University of Washington, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle, WA, USA

Lye David • Department of Infectious Diseases, Institute of Infectious Diseases and Epidemiology, Tan Tock Seng Hospital, Singapore

Mandato Claudia • Department of Pediatrics, Santobono - Pausilipon Pediatric Hospital, Naples, Italy

Marinis Athanasios • Second Department of Surgery, Areteion University Hospital, Athens Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Marvaso Alberto • Department of Surgery, "Rizzoli" Hospital, Ischia, Naples, Italy

Mastroianni Claudio • Department of Infectious Diseases, University "La Sapienza", Rome, Italy

Menichetti Francesco • Infectious Diseases Clinic, "Nuovo Santa Chiara" University Hospital, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Meletis Georgios • Department of Microbiology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

Milkovich Gary • RJM Group, LLC, Woodbridge, VA, USA

Nava Alice • Microbiology Laboratory, Niguarda Hospital, Milan, Italy

Novelli Andrea • Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy

Papadopoulos Antonios • Department of Internal Medicine, Attikon University Hospital, Athens, Greece

Paparizos Vasilios • HIV/AIDS Unit, Department of Dermatology and Venereology, "Andreas Sygros" Hospital, Athens, Greece

Parvizi Javad • Rothman Institute, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

Pea Federico • Institute of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Udine, Udine, Italy

Pisaturo Maria Antonietta • Department of Infectious Diseases, AORN dei Colli, "D. Cotugno" Hospital, Naples, Italy

Scaglione Franco • Department of Oncology and Onco-Hematology, University of Milan, Milan, Italy

Scotto Gaetano • Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine and Surgery, University of Foggia, Foggia, Italy

Segreti John • Department of Infectious Diseases, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

Soriano Alex • Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Stefani Stefania • Laboratory of Molecular Microbiology and Antibiotic Resistance, Department of Biomedical Sciences, University of Catania, Catania, Italy

Tambic Andrasevic Arjana • Department of Clinical Microbiology, University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljevic", Zagreb, Croatia

Trinks Julieta • Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Tumbarello Mario • Department of Infectious Diseases, Catholic University "Sacro Cuore", Rome, Italy

Ünal Serhat • Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Yalcin Arzu Didem • Department of Internal Medicine, Antalya Research and Training Hospital, Antalya, Turkey

Yalcin Nevzat • Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya Education and Research Hospital, Turkey

Introduzione

Marco Rizzi

Direttore della U.O.C. Malattie Infettive, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo,
Presidente della sezione Regione Lombardia della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

Come infettivologi nel corso degli ultimi decenni abbiamo attraversato scenari molto diversi, e ci siamo confrontati con eventi inattesi che in alcuni casi hanno avuto un impatto straordinario sulle nostre comunità. I meno giovani tra di noi ricordano l'esordio dell'epidemia da HIV/AIDS come un accadimento che nel volgere di pochi anni cambiò le condizioni di vita per innumerevoli persone e in interi continenti; fu, anche, una sfida epocale per la nostra disciplina: in Italia in particolare fu l'occasione per un radicale ripensamento del ruolo e delle funzioni delle unità di Malattie Infettive: nel volgere di pochi anni cambiarono radicalmente le nostre strutture, ma più ancora cambiò il nostro modo di lavorare; l'infettivologia da disciplina di importanza marginale nello scenario della medicina contemporanea si trovò al centro di un intenso dibattito culturale e protagonista di un radicale rinnovamento culturale. In quegli anni abbiamo imparato ad uscire dai confini dei reparti ospedalieri, ad occuparci di assistenza domiciliare, di cure palliative, di riduzione del rischio, di programmi *outreach*, di advocacy.

HIV è ancora tra di noi, ma nel corso dei decenni ci siamo misurati con tante altre diverse malattie infettive emergenti e riemergenti (da Chikungunya, a West Nile, Ebola; da SARS a MERS); nei nostri ospedali abbiamo promosso e sviluppato collaborazioni interdisciplinari sempre più complesse ed articolate; abbiamo dovuto misurarci con i temi delle infezioni da microrganismi multiresistenti, dell'uso appropriato dei farmaci antimicrobici negli ospedali e sul territorio, delle infezioni correlate all'assistenza, dei problemi di salute dei migranti e di quanto accade nelle Residenze Sanitarie Assistenziali, di vaccinazioni nelle "persone a rischio" per patologia o condizione" e di malat-

tie infettive negli istituti di detenzione. Nel corso degli anni gli infettivologi hanno sviluppato come pochi altri specialisti una forte propensione al lavoro multidisciplinare e multiprofessionale. Poi, quasi 40 anni dopo la comparsa dell'epidemia da HIV, è arrivata la pandemia da SARS-CoV-2: un altro evento epidemico "epocale", il cui impatto globale sarà compiutamente valutabile solo tra qualche anno.

COVID-19 ha coinvolto diversi specialisti: in primis, con gli infettivologi, pneumologi, intensivisti, medici dell'emergenza/urgenza; in molti ospedali però gli infettivologi hanno svolto un ruolo centrale nella gestione dell'emergenza, nella pratica clinica e nell'ambito di tavoli tecnici ed unità di crisi aziendali e istituzionali: questo è stato facilitato, al di là delle specifiche competenze tecniche di disciplina, dalla capacità degli infettivologi di muoversi trasversalmente all'interno delle organizzazioni sanitarie.

In questo numero speciale presentiamo alcuni documenti che esprimono quanto fatto di Infezioni in Medicina in Lombardia sul duplice fronte della ormai "storica" epidemia da HIV e della più recente pandemia da SARS-CoV-2.

Sul tema COVID-19 nella prima fase dell'emergenza pandemica da COVID-19 gli infettivologi in lombardia concordarono un approccio condiviso alla terapia della malattia da SARS-CoV-2 che si concretizzò in due successivi documenti emessi dalla sezione lombarda della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali: le "Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19" (1 marzo 2020) e il successivo aggiornamento "Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2" (13 marzo 2020). Furono due documenti preparati in piena emergenza, sulla base di

pochi dati preliminari e limitatissimi riferimenti di letteratura, con l'intento di offrire a tutti i clinici coinvolti (in larga parte, non infettivologi) una base comune di riferimento contenente alcune indicazioni operative essenziali, con la consapevolezza dell'ampio margine di incertezza all'epoca esistente e del rischio implicito in un approccio non strettamente "evidence-based".

Con il passare dei mesi le conoscenze su COVID-19 sono molto migliorate: sono maturati i tempi per un approccio più solido, che faccia riferimento alle evidenze scientifiche; trattamenti senza una dimostrata efficacia e sicurezza dovrebbero essere adottati, preferibilmente, nell'ambito di studi clinici.

Gli infettivologi lombardi hanno pertanto ritenuto opportuno predisporre un nuovo documento sintetico sulla terapia medica di COVID-19, pensando che potesse essere utile a tutti i professionisti che sono e saranno impegnati nella attuale pandemica, nei reparti di Malattie Infettive, negli altri reparti ospedalieri e sul territorio. È così nata la Edizione 3.0 del "Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2", che è stato *emesso il 3 novembre 2020*.

Abbiamo ritenuto utile affiancare al Vademecum 3.0 il recentissimo "Vademecum della cura delle persone con infezione da SARS-COV-2 non ospedalizzate" predisposto da un gruppo di lavoro di infettivologi e medici di medicina generale, ed

emesso il 12 novembre 2020 a nome della Federazione Regionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Lombardia: i due documenti sono complementari, nella prospettiva di necessaria integrazione tra ospedale e territorio ed infine il DGR sul tema della regione Lombardia. Antonella Castagna si è assunta il non facile compito di commentare questi documenti, in un contesto molto fluido, fatto di pochi dati solidi e tante incertezze.

Per quanto riguarda HIV, il "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS di Regione Lombardia è in corso di aggiornamento. L'ultima edizione del 2019 è stata comunque affidabile riferimento per gli addetti ai lavori. Adriano Lazzarin nel suo commento rileva che, per quanto ad oggi documentato, le persone che vivono con HIV non appaiono essere una popolazione a rischio significativamente aumentato per COVID-19; Adriano sottolinea però il tema cruciale dell'impatto indiretto della pandemia sulla malattia da HIV (come su altre malattie croniche) per la riduzione e riconfigurazione dell'offerta assistenziale nelle aree e nelle fasi a più alta incidenza di COVID-19. È questo un punto importante: per alcuni pazienti più fragili e marginali un accesso più difficile ai centri clinici può avere avuto conseguenze cliniche rilevanti.

Buona lettura

COVID-19 nelle persone che vivono con HIV e raccomandazioni per il trattamento di HIV/AIDS durante la pandemia

Adriano Lazzarin

Clinica della Malattie Infettive - IRCCS San Raffaele, Milano

I numeri che fotografano le epidemie da COVID-19 e di HIV presentano alcune analogie inquietanti per gli specialisti di malattie infettive (il numero attuale dei casi totali nel mondo circa 70.000.000; di morti in Italia >60.000 ecc.) che aggiunti al management delle manifestazioni cliniche principali (gravi sindromi da distress respiratorio acuto che evocano i ricordi delle PCP degli anni 80-90) quasi costringono ad una riflessione che accosti le due epidemie, seppur così diverse tra loro, ed alle conseguenti interazioni tra di esse.

Per quanto concerne la gravità delle manifestazioni cliniche dovute alla infezione da SARS-CoV2 nei pazienti HIV positivi i riferimenti più consistenti appaiono i risultati forniti dallo studio ISARIC - WHO CCP pubblicati recentemente su *Clinical Infectious Disease* [1].

Lo studio osservazionale prospettico condotto in Inghilterra nel corso della prima ondata di pandemia analizza la associazione tra la malattia da corona virus e lo status di HIV positività in 47.592 pazienti, 122 dei quali sieropositivi per HIV (0,26%).

Le persone HIV risultavano più giovani (mediana 56 *vs* 74 anni) con meno co-morbilità e meno sintomi sistemici: la mortalità cumulativa a 28 giorni è simile (32,1% in HIV neg *vs* 26,7% negli HIV+). Va sottolineato tuttavia che nei pazienti con <60 anni di età l'associazione con una aumentata mortalità è significativa nei sieropositivi (21,3% *vs* 9,6%; $p < 0,001$).

Gli autori concludono che il rischio relativo di morte nei sieropositivi aggiustato per le variabili considerate è più elevato (a HR 1.69).

Un gruppo di autori spagnoli [2] riportano la esperienza fatta durante i tre mesi di picco epidemico sulla loro coorte (77.590 casi) da cui si evince un fattore di protezione sulla incidenza di positività per COVID e di rischio di ospedalizzazione di progressione in forme severe e mortalità nei pazienti sieropositivi trattati con una cART che aveva come back bone TDF/FTC. Osservazione molto interessante quella di un possibile fattore di protezione da parte dei due NA sopracitati anche se gli stessi autori invitano ad essere cauti nel trarre conclusioni definitive per la mancanza di informazioni dettagliate sulle co-morbilità della casistica raccolta. Conclusioni così diverse che vanno da un raddoppiato rischio di mortalità ad un ridotto rischio di infezione/morbilità rendono necessari ulteriori approfondimenti su ampie casistiche corredate di informazioni demografiche e cliniche dettagliate e confrontabili.

In pubblicazione i dati relativi ad una casistica di 6.947 persone con infezione da HIV e COVID-19 calcolati in differenti centri clinici di diverse località che portano alla conclusione che la cART non sembra proteggere dalla acquisizione della malattia COVID-19, dalla sua progressione o dalla morte [3].

Un rischio di mortalità aumentato viene trovato da Davies e coll. [4] in persone HIV sieropositive

affette da TB in sud Africa con un fattore di rischio di 2.70 in PLWHIV con tubercolosi attiva: il dato non sorprende considerati il binomio polmonite ed alterazioni della risposta immune che dominano il quadro clinico di COVID-19. Il rischio relativo è comunque superiore (2.14) a quello osservato in Europa occidentale o in Cina (± 1.5) ma mancano dati sulle caratteristiche dei pazienti osservati e sullo stato socio economico che consentano un confronto credibile.

Dalle osservazioni di Park e coll. in una ampia casistica statunitense [5] non sembrerebbe che per mortalità e morbilità da COVID-19 i PLWHIV abbiano rischi diversi e maggiori rispetto alla popolazione delle stesse fasce di età.

Al momento, in attesa di valutazioni ulteriori sulle conseguenze di questa seconda ondata epidemica, le PLWHIV trattate con una combinazione efficace di farmaci antiretrovirali, con un numero di CD4 >500 e con viremia undetectable, non sembrano avere un rischio di contrarre l'infezione di progressione di malattia da COVID-19 e di mortalità significativamente superiore a soggetti con le stesse caratteristiche demografiche. Tuttavia come, e forse più, della popolazione generale in quanto affetti da molteplici co-morbilità (tubercolosi, ipertensione, cardiopatie, diabete, epatopatie croniche) se anziani o immunodepressi hanno maggiori probabilità di sviluppare forme gravi di malattia.

In Italia una raccolta preliminare di informazioni (i dati sono stati presentati recentemente ad ICAR da casistiche di singoli centri clinici dedicati ai ricoveri per COVID-19 di Bologna e Roma) porta i colleghi dello Spallanzani e di Bologna alla conclusione che non vi è un aumentato rischio di malattia (1%) rispetto alla popolazione generale e anche il decorso clinico della stessa non è particolarmente penalizzato da un maggiore severità [6, 7]. Anche le espressioni cliniche di COVID-19 nei pazienti sieropositivi ricoverati presso il nostro centro sono risultate simili e la progressione di malattia analoga a quella dei sieronegativi. COVID-19 può essere associata ad una grave linfopenia e ad una riduzione dei CD4, che determina in genere una più alta mortalità; nei casi HIV + da noi esaminati viene confermata la linfopenia con conseguente riduzione dei CD4 e CD8 (sovrapponibili a quelle osservate nei sieronegativi), peraltro transitorie e senza una modificazione del rapporto CD4/CD8

[8]. La raccolta di dati strutturati è in corso con il data base COVID/HIV della regione su decessi e ricoveri per COVID-19 degli HIV positivi seguiti da tutti i centri clinici della nostra regione.

Non vi sono al momento report di ampi studi di prevalenza che dimostrino una particolare diffusione di SARS-CoV-19 nelle coorti di sieropositivi italiane.

Le indagini sierologiche che abbiamo fatto nei PLWHIV seguiti presso il centro san Luigi evidenziano una prevalenza di anticorpi specifici anti SARS-CoV-2 del 9%, che è più bassa di quella osservata nella popolazione negativa di confronto nella quale la prevalenza è risultata del 10%.

Su Lancet HIV vengono pubblicati dati che confermano che il rischio di contrarre infezione sintomatica da SARS-CoV-2 (5 su 543 dei primi casi ricoverati in Spagna) non è differente da quello della popolazione generale [9].

L'insieme delle informazioni raccolte lascia intendere, e sperare, per la attuale pandemia, che i PLWHIV non siano una popolazione particolarmente a rischio per quanto si riferisce agli effetti diretti del virus sull'ospite e che probabilmente non abbiano un rischio maggiore di contrarre l'infezione per fattori demografici e/o sociali.

Non ha avuto conferma ed è priva di alcun supporto scientifico la speranza che alcuni antiretrovirali assunti (in particolare gli inibitori della proteasi di HIV) possano fornire una protezione utile ad evitare il contagio da SARS-CoV-2 o a prevenire la progressione di malattia [10].

Quanto abbia inciso la pandemia da COVID-19 sull'elevato standard di cura, che è stato raggiunto in questi ultimi anni per i PLWHIV, quindi va valutato sugli effetti indiretti, ma rilevanti, che la pandemia ha avuto sulla offerta assistenziale in generale per i malati cronici, considerando le due principali caratteristiche dei pazienti HIV+ che vengono seguiti da noi cioè la stabilità o lenta progressione della loro patologia cronica da una parte e dall'altra la quasi totale centralizzazione dell'assistenza in centri clinici ospedalieri con U.O. di malattie infettive.

Un esempio pratico è quello relativo all'aggiornamento del Percorso Diagnostico e Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Regione Lombardia che seppur recente (2019) non è aggiornato (il PDT 2020 elaborato dal gruppo di tecnici che se occupano non ha concluso il suo iter) e pertanto

non è allineato con le novità terapeutiche di cui possiamo disporre attualmente.

Non comprende infatti una nuova molecola (doravirina) e la sua STR con lamivudina e tenofovir. Non sono state considerate nemmeno le STR di dolutegravir rispettivamente con rilpivirina e lamivudina. L'impatto che il rinnovato armamentario terapeutico potrebbe avere sulla dinamica delle strategie terapeutiche di semplificazione ed alleggerimento della cura è evidente. Nello scenario degli HTE va segnalato che si sono resi disponibili per questo tipo di pazienti (l'Italia tra i primi in Europa) attraverso le procedure istituzionali pre-registrative (648/90 e fondo 5% AIFA) fostemsavir e ibalizumab (molecola e monoclonale inibitore dell'entry) indispensabili per il miglioramento delle performances nei PLWHIV con infezione non controllata con ceppi resistenti alle quattro classi di farmaci oggi disponibili. La ricerca di nuove molecole come gli inibitori della maturazione e gli inibitori della trascrittasi inversa ad alta barriera genetica saranno di grande aiuto per affrontare meno disarmati il problema delle MDR, nei pazienti multifalliti.

La resistenza a quattro classi di antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI e INSTI), che spesso non consente di trovare una combinazione di almeno due farmaci attivi, ha una dinamica epidemiologica in evoluzione, che va tenuta sotto osservazione costantemente.

In questi ultimi anni, da una parte infatti si osserva una riduzione della percentuale dei fallimenti a tre e quattro classi di ARV (lo studio del network Euresist dimostra una riduzione dal 5,6% nel 2008 al 2,4% nel 2018) [11], dall'altra la quota di fallimenti per la classe degli inibitori della integrasi è in costante aumento ed è passata dallo 0 del 2009 al 2% del 2019 [12].

Il Registro che raccoglie informazioni sui 4DR in Italia (>400 casi) ci dice che il pilastro su cui viene oggi giorno impostata la terapia di salvataggio è un inibitore della integrasi (88%) spesso associato ad un inibitore della proteasi (80,5%) e meno frequentemente ad un NRTI (50%) e/o ad un NNRTI (26%) per poter avere una combinazione di farmaci di cui almeno due attivi. In questo scenario l'arrivo tempestivo di nuove molecole, appartenenti a nuove classi, ha dimostrato di cambiare le percentuali di soppressione virologica dal 37 al 60% [13] sarà indispensabile quanto prima poter disporre di regimi con NNR-

TI ed NRTI ad alta barriera genetica da usare per arrivare ad una combinazione di tre farmaci attivi al fine di ottenere una soppressione virologica completa.

Tutte le unità operative di malattie infettive, deputate alla cura delle PLWHIV dal febbraio scorso sono in prima linea, in modo particolare in Lombardia, per far fronte alla nuova pandemia. Vi è stato un necessario e repentino cambiamento delle attività abituali con una virata a 360 gradi delle degenze per malattie infettive, pneumologia e rianimazione verso assistenza full-time a pazienti COVID-19 di tutto il personale dedicato alla emergenza.

Per l'assistenza ordinaria degli *out patients* HIV+ (le urgenze sono state comunque garantite), a causa della chiusura degli ambulatori e della carenza di personale sia i prelievi che le visite periodiche di controllo sono state notevolmente ridimensionate. Grazie alle condizioni di stabilità della maggior parte dei PLWHIV (>90% con viremia controllata), come indica il PDTA, lo standard di cura sono i controlli semestrali e la consegna dei farmaci antiretrovirali che viene fatta con scadenza trimestrale. Un cambiamento della organizzazione delle attività ambulatoriali si è reso necessario per ottemperare alle disposizioni regionali in materia, finalizzate a ridurre allo stretto indispensabile l'afflusso di persone presso gli ospedali coinvolti nella gestione della pandemia. Fondamentale per garantire la continuità di cura è stata la possibilità di fare avere a domicilio il reintegro della Terapia antiretrovirale, come da indicazioni della ATS, in aggiunta alla distribuzione diretta in sicurezza negli ospedali. Il problema di consentire una adeguata continuità e qualità di cura è risultato di primaria importanza da subito. Gli organismi di salute pubblica e le principali società scientifiche (CTS MdS italiano, IAS, DHHS, EACS, BHIVA, CDC) hanno stilato e diffuso documenti molto utili per la gestione dei pazienti HIV-sieropositivi in era COVID-19 [14-17].

Indicazione chiave è il mantenimento della terapia antiretrovirale, ed il consiglio, per consentire l'aderenza, è quello di evitare i cambi di terapia fino al ripristino del normale timing delle visite/prelievi di follow up. Le linee guida della British HIV Association (Tabella 1) raccomandano per l'inizio della terapia antiretrovirale, per nuovi pazienti diagnosticati, una cART compatta, ad

Tabella 1 - Soluzioni consigliate agli abituali ostacoli incontrati nella assistenza di PLWHIV nel corso della pandemia COVID-19 (BHIVA).

<i>Ridotto accesso al test di resistenza alla base line</i>	- Usa regimi ad alta barriera genetica (INSTI di seconda generazione o PI boosted)
<i>Ridotte visite o accessi ai centri clinici di riferimento</i>	- Usa regimi ben tollerati di elevata efficacia , alta barriera genetica e basso rischio di tossicità
<i>Difficoltà ad eseguire i tests di laboratorio</i>	- Usa combinazioni tenofovir free che non richiedano un regolare controllo della funzionalità renale
<i>Interazioni farmacologiche</i>	- Evita le combinazioni di antiretrovirali con le principali DDI (PI boosted) e preferibilmente STR che nonabbiano hanno food requirements
<i>cART nei PLWHIV NAIVE in carenza di visite di follow up</i>	- Regime raccomandato bictegravir/TAF/emtricitabina salvo sia controindicato per DDI o per nuova diagnosi di gravidanza Regimi alternativi se Biktarvy è inadatto o non tollerato in base alle caratteristiche del paziente (qualsiasi altro regime previsto dalle linee guida)
<i>Prescrizione e monitoraggio</i>	- Fornire almeno due mesi iniziali di terapia (raccomandato ma non obbligatorio il controllo del <i>viral load</i> ad un mese dallo start). - Fare esami di laboratorio aggiuntivi in base al Rx di cART scelto ed alle caratteristiche del paziente - Consigliato un check telefonico mensile e nuovo rifornimento dei farmaci per quattro mesi

alta barriera genetica, con dimostrata efficacia e tollerabilità a lungo termine per ridurre al minimo i controlli a fronte di un minimo rischio di fallimento o discontinuazione del trattamento iniziato.

Purtroppo la malattia HIV/AIDS come tutte le patologie croniche è vittima della prepotente occupazione di spazio di assistenza ospedaliera esercitata dalla epidemia di COVID-19.

Va sottolineato, inoltre, il fatto che il CDC indirizzi raccomandazioni anche ai pazienti consigliando loro come rapportarsi ai centri che li seguono [18].

Sotto sono elencati i passi che le persone con HIV possono intraprendere per prepararsi in aggiunta a quanto raccomandato per tutti:

- assicurati di avere una scorta di 90 giorni della tua terapia;
- assicurati che tutte le tue vaccinazioni siano aggiornate (influenza stagionale e polmonite batterica);
- stabilisci e mantieni un piano per l'assistenza clinica a distanza e cerca di stabilire un collegamento di telemedicina;
- se la tua viremia non è rilevabile, parla con il tuo medico per posticipare le tue visite mediche e di laboratorio di routine;
- se il tuo curante ha cambiato il trattamento, chiedi se è privo di rischi; è più sicuro però

ritardare il cambiamento fino a quando non saranno possibili test e monitoraggio di follow-up.

La assistenza ad HIV/AIDS come e più di tutte le patologie croniche è stata ed è tuttora vittima della sottrazione di personale medico ed infermieristico che se ne faceva abitualmente carico. Il problema è stato particolarmente critico nel corso della prima ondata epidemica quando la chiusura degli ambulatori ed il lockdown in Lombardia ha comportato una riduzione dei controlli ambulatoriali: ad esempio nel nostro centro del 60% per un intero trimestre. Solo tempestivi adattamenti anche normativi della attività routinaria cui ho fatto cenno in precedenza hanno permesso di mantenere solidamente agganciati alla clinica la quasi totalità dei casi seguiti. Il 98% dei >5.000 PLWHIV da noi in cura hanno almeno un controllo nel 2020 percentuale persino superiore a quella dei due anni precedenti (97%).

■ BIBLIOGRAFIA

[1] Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a pro-

- spective observational study. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 23; ciaa1605. doi: 10.1093/cid/ciaa1605.
- [2] Del Almo J, Polo R, Moreno S, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study (published online ahead of print. 2020 Jun 26). *An Intern Med*. 2020; 10.7326/M20-3689.
- [3] The first 6 months of HIV SARS-CoV-2 coinfection outcomes for 6947 individuals Rowena Johnston. *Current Opinion in HIV and AIDS* - Vol. 16, No. 1, January 2021.
- [4] Davies MA, et al. COVID-19 mortality in people with HIV or tuberculosis: Results from the Western Cape Province, South Africa. *AIDS 2020: Virtual*; July 6-10, 2020. Abst OAXLB0106.
- [5] Park LS, et al. COVID-19 in the largest US HIV cohort. *AIDS 2020: Virtual*; July 6-10, 2020. Abst LBPEC23.
- [6] Calza L, Bon I, Tadolini M, Borderi M, Colangeli V, Badia L, et al. COVID-19 in patients with HIV-1 infection: a single-centre experience in northern Italy. *Infection*. 2020: 1-5.
- [7] Mondì A, Cimini E, Colavita F, Cicalini S, Pinnetti C, Matusali G, et al. COVID-19 in people living with HIV PLWH: Clinical picture, viral clearance, cellular and antibody response in a case series of a reference HIV/AIDS center in a COVID Hospital in Rome. *ICAR 2020 poster P50*.
- [8] Muccini, C, Bruzzesi E, Ranzenigo M, Chiurlo Matteo, Galli L, et al. on the behalf of the HIV-COVID OSR Study Group. Clinical course and viroimmunological impact of COVID-19 in HIV infected patients: a single-center report from Milan, Italy. *ICAR*. 2020 poster P51.
- [9] Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, Miro JM. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *COVID-19 in HIV Investigators. Lancet HIV*. 2020; 7 (5), e314-e316.
- [10] <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery/>; accessed 20h July 2020.
- [11] Zazzi M, et al. *CROI*. 2020 Poster 523.
- [12] Canetti D, Galli L, Poli A, Gianotti N, Ripa M, Nozza S, et al. Is pretreatment HIV-1 integrase resistance increasing? A large Italian center experience. *ICAR*. 2020, Poster n. 35.
- [13] Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al.; BRIGHT Trial Team. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020; 382 (13), 1232-43.
- [14] WHO access to HIV medicine severely impacted by COVID-19 as AIDS response stalls: <https://www.who.int/news-room/detail/06-07-2020-who-access-to-hiv-medicines-severely-impacted-by-covid-19-as-aids-response-talls>.
- [15] European Clinical AIDS Society (EACS) & British HIV Association (BHIVA). Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH). <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-HIV>.
- [16] <https://www.nice.org.uk/guidance/NG159>
- [17] <https://www.bhiva.org./Coronavirus-COVID-19>.
- [18] Center for Diseases Control and Prevention (CDC). What to know about HIV and COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/hiv>

HIV-Care 2020: il bisogno di riemergere dall'emergenza COVID-19

Adriano Lazzarin

Clinica della Malattie Infettive - IRCCS San Raffaele, Milano

Al di là della emergenza dei primi mesi, che non sembra avere fatto danni irreparabili in area HIV/AIDS, va detto che la pandemia è ancora in corso ed è chiaro che un cambiamento del management dei PLWHIV vada non più improvvisato ma programmato.

Sono necessari alcuni processi di revisione del rapporto a tre, paziente cronico, servizi territoriali e piano assistenziale ospedaliero su base individuale (PICPC) che vede gli HUB degli ospedali come perno di un programma di servizi, condiviso con la assistenza territoriale ed il paziente stesso, nella logica moderna di una medicina personalizzata e partecipata. Per favorirne la implementazione e le *performances* sarà indispensabile concretizzare le iniziative come la telemedicina, il *home drug delivery* e le unità speciali di continuità assistenziale (USCA) germogliati nel corso di questa pandemia in diverse aree della cronicità. Non dobbiamo dimenticare che parte del paradigma della semplificazione, che si avvarrà a breve delle molecole long acting, prevede una diversa e maggiormente "medicalizzata" modalità di management che rende necessaria una differente ed aumentata interazione tra medico e paziente, renderà necessaria una revisione delle prestazioni ambulatoriali delle Unotà Operative che seguono le persone HIV+. Attività come quelle di screening, prevenzione (PrEP e vaccinazioni) una volta sviluppate e definite le popolazioni target con trials clinici ad hoc vanno trasferite in ambito territoriale per facilitarne l'accesso agli utenti. Non si dovrà rinunciare però a quanto finora capitalizzato, come la raccolta strutturata dei dati e la

loro analisi, fatta in questi anni nei centri clinici da esperti e con strumenti idonei, spesso nell'ambito di network multicentrici con il fine di poter indirizzare (medicina predittiva) con algoritmi dedicati interventi di prevenzione e di diagnosi precoce dei marcatori della malattia da HIV e delle sue comorbilità. La metodologia clinica imparata ed applicata con rigore in area HIV/AIDS deve costituire il filo conduttore con cui si affrontano le nuove emergenze anche grazie alle raccomandazioni sulla terapia e management condivise tra i diversi stakeholder.

La scelta della terapia per COVID-19 in condizioni di emergenza ha incrinato il solido e fondamentale istituto delle indicazioni/raccomandazioni evidence - based costruite in questi ultimi anni: le controversie sui percorsi assistenziali e sull'impiego di farmaci nelle varie fasi della malattia sono all'ordine del giorno sia nella letteratura internazionale che nel dibattito sulla gestione assistenziale corrente. La causa principale è la improvvisa e notevole dimensione della/e ondate epidemiche in diverse aree geografiche ed in differenti contesti assistenziali, ma causa non secondaria sono la fretta, approssimazione, talvolta superficialità con la quale sono stati raccolti, analizzati, valutati e pubblicati i dati emersi da diverse esperienze cliniche. I tre documenti sull'argomento che seguono hanno il pregio di integrare le indicazioni che autorevoli rappresentanti dei principali attori della lotta al COVID-19 nella nostra regione hanno redatto nel mese di novembre con intenti e spirito collaborativo (medici sul territorio in ospedale ed istituzioni).

Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2

Società Italiana di Malattie Infettive - Sezione Lombardia
Edizione 3.0 - 3 novembre 2020

■ INTRODUZIONE

Nella prima fase dell'emergenza pandemica da COVID-19 gli infettivologi lombardi hanno concordato un approccio condiviso alla terapia della malattia da SARS-CoV-2 che si è concretizzato in due successivi documenti emessi dalla sezione lombarda della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali: le "Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19" emesse il 1° marzo 2020 e il successivo aggiornamento "Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2" del 13 marzo 2020. Si è trattato di documenti preparati in piena emergenza, sulla base di assai scarsi dati e limitatissimi riferimenti di letteratura, con l'intento di offrire a tutti i clinici coinvolti una base comune di riferimento contenente alcune indicazioni operative essenziali, con la consapevolezza dell'ampio margine di incertezza all'epoca esistente e del rischio implicito in un approccio non "evidence-based".

Negli scorsi mesi le conoscenze su COVID-19 sono molto migliorate: i tempi sono ampiamente maturi per un approccio più solido, che faccia riferimento alle evidenze scientifiche; trattamenti di non provata efficacia e sicurezza dovrebbero essere adottati, preferibilmente, nell'ambito di studi clinici.

Gli infettivologi lombardi hanno pertanto ritenuto opportuno predisporre un nuovo documento sintetico sulla terapia medica di COVID-19, ritenendo che possa essere utile a tutti i professionisti che sono e saranno impegnati nella nuova fase pandemica, nei reparti di Malattie Infettive, negli altri reparti ospedalieri e sul territorio.

Terapia antivirale

Le attuali evidenze scientifiche, derivanti dall'impiego sperimentale di diverse molecole, hanno confermato l'efficacia clinica solo di un farmaco, remdesivir che è attivo sulla polimerasi dei coronavirus, in una categoria di pazienti ben definita. Il trattamento è indicato nei pazienti con diagnosi virologica accertata. L'inizio precoce della terapia antivirale ha mostrato di ridurre la necessità di ventilazione invasiva e la durata dell'ospedalizzazione in pazienti con polmonite da SARS-CoV-2, mentre non ha dimostrato vantaggi nei pazienti paucisintomatici, senza evidenza di polmonite, o in pazienti intubati per i quali non è stata osservata una riduzione della mortalità intraospedaliera dei pazienti trattati. Pertanto, l'impiego di questo farmaco, disponibile solo in formulazione endovenosa, è stato autorizzato dalle agenzie del farmaco statunitense ed europea solo per il trattamento della polmonite SARS-CoV-2 correlata, in pazienti con necessità di supporto di ossigeno.

In Europa remdesivir è autorizzato per il trattamento della polmonite da COVID-19 nei pazienti ospedalizzati, di peso >40 kg ed età >12 anni, che soddisfano tutte le condizioni sotto riportate; la distribuzione è curata da AIFA, su richiesta nominativa:

- polmonite;
- esordio dei sintomi da meno di 10 giorni eGFR >30 mL/minuto;
- ALT <5 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento.
- NON necessità di ventilazione non invasiva o ossigenoterapia ad alti flussi.
- NON necessità di ventilazione meccanica.

Terapia corticosteroidica

L'unica terapia farmacologica per la quale ad oggi è stato dimostrato un effetto di riduzione della mortalità intraospedaliera è quella corticosteroidica; il RECOVERY trial ha dimostrato, nei pazienti ospedalizzati con polmonite da SARS-CoV-2 in ossigenoterapia, una minore mortalità per il braccio in terapia con desametasone a 6 mg/die (per os oppure ev) per 10 giorni *versus* lo standard of care. Non si è osservato invece alcun beneficio nei pazienti senza necessità di supporto di ossigeno alla randomizzazione, per i quali i dati non escludono un possibile effetto sfavorevole; sia le linee guida NIH che quelle IDSA sconsigliano uso di desametasone in soggetti che non necessitano di ossigenoterapia.

Il gruppo di lavoro si esprime a favore dell'impiego della terapia corticosteroidica nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, con polmonite e con necessità di supporto di ossigeno, secondo lo schema posologico del studio Recovery; l'impiego di steroidi a dosaggi più elevati è stato ampiamente proposto e praticato per i pazienti con polmonite da COVID-19 di maggiore gravità, ed in particolare in caso di Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), ad esempio con l'impiego di desametasone sino a 20 mg/die o metilprednisolone sino a 1 mg/kg/die: in proposito mancano dati conclusivi, e le decisioni in merito debbono essere prese dopo attenta valutazione dei singoli casi clinici.

In corso di terapia steroidea, a protezione del metabolismo osseo, si consiglia aggiunta di calcio citrato 500 mg al di e di colecalciferolo 25.000 UI a settimana. In tutti i casi è necessario attento monitoraggio del metabolismo glicidico.

Valutare l'eventuale necessità di *décalage* graduale, in relazione alla durata e posologia del trattamento.

L'indicazione all'impiego degli steroidi deve sempre essere attentamente valutata in relazione alla possibile presenza di controindicazioni.

Terapie sperimentali

Tra le diverse classi di farmaci che sono state proposte per la terapia di COVID-19, è stato in particolare indagato l'impiego come immunomodulatori di anticorpi monoclonali: tocilizumab, sarilumab, siltuximab, anakinra, eculizumab ed altri: le evidenze scientifiche al momento non sono tali da consentire di raccomandarne l'impiego al di fuori di studi clinici controllati.

L'impiego di plasma iperimmune è stato parimenti proposto per la terapia di COVID-19: anche in questo caso le evidenze scientifiche al momento non sono tali da consentire di raccomandarne l'impiego al di fuori di studi clinici controllati.

Numerosi altri farmaci sono attualmente oggetto di studi clinici, ma senza dati a favore tali da consentire di raccomandarne l'impiego al di fuori di studi clinici controllati.

Profilassi delle complicanze trombotiche

I pazienti ricoverati con infezione COVID-19 presentano un elevato rischio per eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda/Embolia Polmonare) in relazione alla malattia infettiva ed infiammatoria acuta e alla degenza prolungata. Tale condizione impone l'applicazione di rigorose misure di profilassi antitrombotica con farmaci ad uso parenterale (eparina a basso peso molecolare o eparina calcica).

In base agli studi osservazionali a nostra disposizione e in attesa dei risultati degli studi randomizzati tuttora in corso si raccomanda *per i pazienti ricoverati* con infezione COVID-19:

1. Tutti i pazienti devono ricevere una idonea profilassi antitrombotica con eparina a dosaggio utilizzato per la profilassi nel paziente ad alto rischio, ad eccezione dei pazienti con rischio emorragico molto elevato.
2. In caso di grave insufficienza renale è indicato il dosaggio dell'attività anti-Xa regolando la posologia per mantenere i livelli compresi tra 0,2-0,5 U/mL; in alternativa considerare l'uso di eparina non frazionata mantenendo un livello di aPTT ratio intorno a 1,5.
3. In caso di controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica (es., sanguinamento in atto, conta piastrinica $<25 \times 10^9/L$) utilizzare la compressione pneumatica intermittente.
4. Qualora si ritenga clinicamente indicato l'utilizzo di EBPM a posologia maggiore (es., enoxaparina 4.000 U ogni 12 ore), si raccomanda che il paziente venga monitorato attentamente dal punto di vista clinico e laboratoristico (dosaggio anti-Xa).
5. Nel paziente con trombosi venosa e/o embolia polmonare in atto si consiglia trattamento con eparina a dosaggio terapeutico.
6. Controllo di PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina e D-dimero all'ingresso. Molti pazienti presentano alterazioni dei test di screening

PT e/o aPTT; questo rilievo di per sé non rappresenta una controindicazione alla profilassi eparinica. In casi di particolare gravità si consiglia approfondimento diagnostico al fine di escludere coagulopatia da consumo.

7. Nel paziente in terapia anticoagulante orale (DOAC o AVK) all'ingresso, in caso di necessità di terapia intensiva respiratoria o farmacologica potenzialmente interferente (es., antiretrovirale od antibiotica), considerare il passaggio a terapia parenterale con EBPM a dosaggio terapeutico.

Infine, per i pazienti domiciliari sintomatici per infezione acuta COVID-19 si raccomanda di valutare l'indicazione ad iniziare o proseguire la profilassi antitrombotica in relazione alla concomitante presenza dei seguenti fattori di rischio noti per tromboembolismo venoso: età >70 anni, BMI >30, neoplasia, pregresso TEV.

Gastroprotezione

I pazienti con COVID-19 possono presentare plurimi fattori di rischio per ulcera da stress: in tutti i pazienti deve essere valutata attentamen-

te l'eventuale indicazione a gastroprotezione in relazione alla presenza di fattori di rischio per "sanguinamento clinicamente significativo", tra i quali insufficienza respiratoria, coagulopatie, insufficienza renale acuta, ricovero in Terapia Intensiva.

Terapia antibatterica e per virus influenzali

La scelta di iniziare una terapia antibatterica (empirica o mirata) e/o con farmaci attivi nei confronti dei virus influenzali, deve essere effettuata solo in presenza di una ragionevole evidenza di infezione batterica o virale e secondo indicazioni cliniche e/o protocolli in uso.

Ossigenoterapia

L'esperienza clinica e i dati di letteratura hanno spesso dimostrato una dissociazione tra presentazione clinica e gravità del quadro radiologico e dell'ipossiemia, fondamentalmente dovuto al mantenimento di una buona compliance polmonare. I pazienti possono quindi andare incontro a un rapido peggioramento degli scambi respiratori e richiedono pertanto un attento e costante monitoraggio.

Terapia medica per COVID-19 nei pazienti ospedalizzati (A) e a domicilio (B).

	Quando	Tipo di farmaco	Posologia giornaliera	Durata del trattamento	Tipologia pazienti
Terapia steroidea	Se polmonite e necessità di ossigenoterapia	Desametasone	6 mg/die ev o per os	10 giorni	A, B
Terapia antivirale	Se polmonite, esordio dei sintomi da meno di 10 giorni, necessità di ossigenoterapia ma NON di ventilazione non invasiva/invasiva	Remdesiver	200 mg ev 100 mg ev	1° giorno 2°-5° giorno	A
<i>Terapia di supporto</i>					
Terapia empirica	Secondo necessità	Paracetamolo (o FANS)	1 gr per 4 die	Quanto necessario	A, B
Ossigenoterapia	Se SpO ₂ periferica <26 atti/minuto			Sino a risoluzione della insufficienza respiratoria	A, B
Terapia antimicrobica	A giudizio del clinico*	amoxicillina/clavulanato + azitromicina	1 gr x 4 die + 500 mg/die	5 giorni	A, B
Profilassi anticoagulante	Sempre, in assenza di controindicazioni, e se non già scoagulato	Enoxaparina sottocute	4.000 UI/die (se peso >90 kg: 4.000 Ux2/die)	Sino a ripresa dell'attività fisica	A, (B)*

*Vedi testo.

Il gruppo di lavoro raccomanda pertanto un attento monitoraggio della funzione respiratoria e l'inizio dell'ossigenoterapia in caso di SpO₂ periferica <94%.

Interazioni farmacologiche

Il gruppo di lavoro raccomanda massima attenzione alle possibili interazioni farmacologiche. A tal fine raccomanda di consultare il sito: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Coordinamento redazionale

Emanuele Focà, *Malattie Infettive, Brescia*
Diego Ripamonti, *Malattie Infettive, Bergamo*
Marco Rizzi, *Malattie Infettive, Bergamo*

Gruppo di Lavoro

Paolo Bonfanti, *Malattie Infettive, Monza*
Raffaele Bruno, *Malattie Infettive, Pavia*
Salvatore Casari, *Malattie Infettive, Mantova*
Francesco Castelli, *Malattie Infettive, Brescia*
Antonella D'Arminio Monforte, *Malattie Infettive, SS. Paolo e Carlo, Milano*
Fabio Franzetti, *Malattie Infettive, Busto Arsizio*
Massimo Galli, *Malattie Infettive, Milano Sacco*
Andrea Gori, *Malattie Infettive, Milano Policlinico*
Paolo Grossi, *Malattie Infettive, Varese*
Adriano Lazzarin, *Malattie Infettive, Milano San Raffaele*
Angelo Pan, *Malattie Infettive, Cremona*
Stefania Piconi, *Malattie Infettive, Lecco*
Massimo Puoti, *Malattie Infettive, Milano Niguarda*
Luigi Pusterla, *Malattie Infettive, Como*
Angelo Regazzetti, *Malattie Infettive, Lodi*
Giuliano Rizzardini, *Malattie Infettive, Milano Sacco*
Paolo Viganò, *Malattie Infettive, Legnano*

■ BIBLIOGRAFIA

[1] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>.
[2] WHO - World Health Organization: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>.
[3] NIH - National Institutes of Health: <https://www.nih.gov/coronavirus>.
[4] 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: 1569-1578.
[5] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report

[published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2007764.

[6] Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial (published online ahead of print, 2020 Aug 21). *JAMA*. 2020.

[7] McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19 (published online ahead of print, 2020 Aug 21). *JAMA*. 2020; 10.1001/jama.2020.16337.

[8] Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 (published online ahead of print, 2020 May 27). *N Engl J Med*. 2020; NEJ Moa 2015301.

[9] Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial result. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>.

[10] Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial (published online ahead of print, 2020 Sep 2). *JAMA*. 2020; 10.1001/jama.2020.16761.

[11] Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial (published online ahead of print, 2020 Aug 12). *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1177.

[12] Lennox JL. Methylprednisolone for COVID-19: Was Benjamin Rush prescient? [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1262.

[13] Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic (published online ahead of print, 2020 Sep 2). *JAMA*. 2020; 10.1001/jama.2020.16747.

[14] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2021436.

[15] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. 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 (published online ahead of print, 2020 Sep 2). *JAMA*. 2020; 10.1001/jama.2020.17021.

[16] Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Trials*. 2020; 21: 734. Published 2020 Aug 24.

[17] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. ADRENAL Trial Investigators and the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive

glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018; 378: 797-808.

[18] Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 267-76.

[19] WHO Living Guidance. Corticosteroids for COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.

[20] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Mur-

thy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA*. 2020; 10.1001/jama.2020.17023.

[21] Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, 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 [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.17022.

Vademecum della cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2 non ospedalizzate

Federazione Regionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Lombardia - 12 novembre 2020

Interpretazione delle evidenze

Qualità delle prove: alta/moderata/bassa/molto bassa.

Forza della raccomandazione: forte/debole.

Classificazione dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2

Caso accertato: soggetto con tampone nasofaringeo molecolare o antigenico positivo.

Caso sospetto: paziente con sintomatologia compatibile con infezione da SARS-CoV-2 con esito tampone non ancora effettuato o soggetto con esito tampone nasofaringeo (con test molecolare e/o antigenico) negativo ma con elevata probabilità pre-test di infezione (i.e. contatto di soggetto con infezione accertata da SARS-CoV-2).

N.B. I test antigenici rapidi attualmente disponibili sono dotati di una elevata specificità (circa 99%) ma sensibilità subottimale in soggetti paucisintomatici e variabile in base alla fase di malattia [1-3]. Pertanto, l'infezione da SARS-CoV-2 non è escludibile in caso di negatività a test antigenico rapido in condizioni di elevata probabilità pre-test.

Approccio iniziale al paziente con sintomatologia compatibile con infezione da SARS-CoV-2

- È fondamentale il raggiungimento di una diagnosi definitiva nel minor tempo possibile (molto bassa, forte).
- È consigliato l'utilizzo del metodo diagnostico che fornisca un risultato attendibile nel minor tempo possibile (molto bassa, forte).

- In particolare, in condizioni di elevata circolazione virale la performance del test antigenico rapido su tampone nasofaringeo è ritenuta accettabile [3] (moderata, forte).

Approfondimenti diagnostici nel paziente con infezione accertata o con elevato sospetto nonostante tampone negativo

Nel caso di elevato sospetto clinico e *tampone antigenico rapido negativo* esecuzione di *tampone molecolare nasofaringeo* (molto bassa, forte).

In caso di paziente con sintomatologia persistente (>5 giorni) o valutato ad elevata probabilità di progressione clinica (criteri CDC Età >50 anni, BMI >30, Neoplasia, Insufficienza renale cronica, BPCO, Immunosoppressione iatrogena per trapianto d'organo solido, Cardiomiopatia (coronaropatia e/o scompenso cardiaco), Anemia falciforme, Diabete Mellito di tipo 2) [4] esecuzione di ulteriori accertamenti ematochimici comprensivi di *emocromo+formula, creatinina, ALT, PCR, D-dimero e LDH* (molto bassa, debole).

Monitoraggio quotidiano della saturimetria percutanea ove disponibile (Molto bassa, forte).

Nel soggetto con sospetta polmonite in base alla valutazione clinica/telefonica o in caso di riscontro di dispnea soggettiva o $SO_2 < 94\%$ valutazione quanto prima ove disponibile presso Hot spot COVID per esecuzione di ecografia torace (molto bassa, debole).

Trattamenti sintomatici

- Utilizzare il paracetamolo nel trattamento della febbre (fino a 3 g/die, divisi in 3 dosi, ad almeno 6 ore di distanza).

- Abbondante idratazione per via orale se non controindicata.
- Sedativi per la tosse al bisogno (se interferenza con il sonno).
- Tosse e dispnea potrebbero migliorare con l'auto-pronazione (evidenza debole/molto bassa) [5].
- In caso di diarrea evitare trattamenti che riducano la motilità intestinale e supportare con idratazione orale.
- Ricordare l'importanza di una corretta alimentazione.

Trattamenti specifici

Al momento nessun trattamento ha dimostrato un chiaro beneficio in pazienti la cui severità imponga l'ospedalizzazione. Vi sono in ogni caso alcune terapie che sono controindicate poiché non hanno dimostrato nessun tipo di efficacia in nessun setting (né ospedaliero né territoriale) ed espongono il paziente a potenziali rischi ingiustificati se somministrate senza adeguato monitoraggio: tra questi sono da citare l'antiretrovirale lopinavir/ritonavir (moderata, forte), l'antibiotico azitromicina (moderata, forte) e l'antimicrobico/immunomodulante idrossiclorochina [6-9] (moderata, forte). È in particolare *fortemente* sconsigliato l'utilizzo di azitromicina, fatti salvi quei casi in cui vi sia il fondato sospetto di contestuale infezione batterica. L'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro non si è dimostrato di alcun beneficio in pazienti ricoverati per COVID-19 mentre al contrario l'utilizzo indiscriminato di antibiotici può portare ad incremento delle resistenze ed al rischio di eventi avversi [10] (moderata, forte). A tal proposito si ricorda che il *decorso di COVID-19 è molto spesso bi-fasico* [11, 12]: una ripresa della febbre dopo defervescenza non può necessariamente essere interpretata come una sovra infezione batterica e pertanto in caso di positività del tampone per SARS-CoV-2 l'utilizzo di *antibioticoterapia risulta sconsigliato*.

Terapia steroidea

Ad oggi, in pazienti ospedalizzati con malattia grave (necessitanti ossigenoterapia e/o ventilazione), è stato dimostrato un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza della terapia steroidea, in particolare con desametasone (Soldesam) (alta, forte) [13]. Appare ragionevole, previa valutazione del rapporto rischio-beneficio individuale

e considerando eventuali comorbidità, l'utilizzo della terapia steroidea per os anche sul territorio (Molto bassa, debole), unicamente in quei pazienti presentino:

- una saturazione <94% (e che quindi sarebbero candidabili all'ossigenoterapia);
- almeno 5-7 giorni di sintomatologia febbrile con richiamo polmonare (periodo di verosimile termine della prima fase viremica e possibile seconda fase immunomediata [10, 11].
- polmonite diagnosticata mediante valutazione obiettiva e/o ecografia polmonare.

La posologia consigliata è 6 mg di desametasone/die in un'unica somministrazione per 10 giorni modulabile in base alla risposta clinica. (molto bassa, debole).

N.B. In mancanza di desametasone per os (al dosaggio di 6 mg/die per 10 giorni) è ragionevole l'utilizzo di differenti molecole a dosaggi equivalenti (ad es. prednisone 40 mg/die; metilprednisolone 32 mg/die).

È auspicabile uno *stretto monitoraggio delle glicemie* ed un eventuale adeguamento della terapia ipoglicemizzante nel paziente diabetico.

Prevenzione del tromboembolismo venoso

Iper-coagulabilità e trombosi (superficiali e profonde) sono possibili note complicanze di COVID-19 [14-16].

Nonostante la mancanza di una forte evidenza scientifica a supporto della profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare nel paziente affetto da COVID-19, diverse linee guida consigliano questo approccio terapeutico nel paziente ospedalizzato che non abbia controindicazioni note all'utilizzo di EBPM [17-19] (molto bassa, forte).

Appare ragionevole considerare l'utilizzo della profilassi antitrombotica (Enoxaparina 4000 UI s.c. o 6000 UI se peso >90 kg) che siano ad alto rischio di complicanze trombotiche (molto bassa, forte), ovvero:

- Età ≥65
- BMI >30
- Iper-coagulabilità congenita o iatrogena nota
- Neoplasia attiva (solida o ematologica)
- Allettamento e/o immobilizzazione prolungata
- Pregressa trombosi venosa profonda e/o tromboembolia polmonare
- Recente intervento chirurgico
- Gravidanza

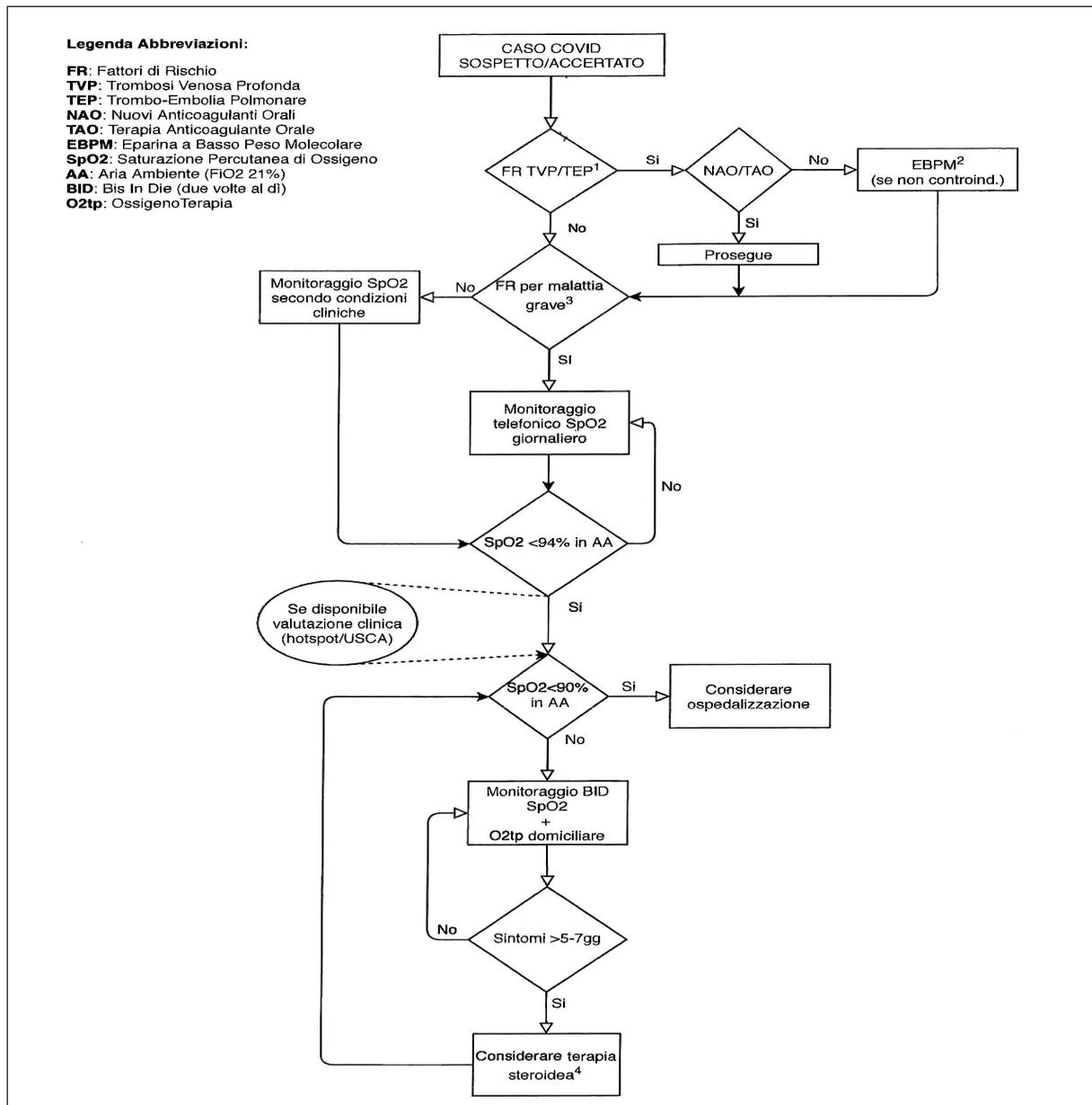
- Utilizzo di contraccettivi orali o terapie ormonali sostitutive
- Presenza di cateteri venosi centrali (inclusi PICC e port-a-cath).

La profilassi antitrombotica andrebbe proseguita sino alla completa scomparsa della sintomatologia clinica e alla completa ripresa funzionale del soggetto (molto bassa, debole).

La profilassi antitrombotica deve invece essere

evitata in tutti quei pazienti che abbiano un alto rischio di sanguinamento e/o di caduta a terra. Va inoltre assolutamente evitata in tutti quei pazienti che presentino storia di trombocitopenia indotta da eparina (HIT) (molto bassa, forte).

Va invece assolutamente evitata la somministrazione di eparina a dosaggio anticoagulante in assenza di sospetto clinico e/o radiologico di tromboosi venosa profonda (molto bassa, forte).



Nel caso in cui il paziente assuma già profilassi anticoagulante orale (TAO o NAO) questa va proseguita senza aggiunta di ulteriori farmaci anticoagulanti (molto bassa, forte).

Ossigenoterapia domiciliare

Valutare caso per caso la possibilità in soggetti con bassa probabilità di progressione di malattia la prescrizione di ossigenoterapia domiciliare *in caso di* $SO_2 < 94\%$ preferibilmente ove disponibile *dopo appropriata valutazione presso Hot spot* (molto bassa, debole).

In caso di necessità a priori di *O₂ terapia superiore ai 3 litri minuto o $SO_2 < 90\%$* indicata ospedalizzazione del paziente (molto bassa, debole).

In caso di impostazione di terapia di supporto con ossigeno domiciliare è consigliato di incrementare il monitoraggio del paziente con almeno 2 contatti giornalieri (molto bassa, forte).

<i>1 - Fattori di rischio per ipercoagulabilità</i>
Età >65 anni BMI >30 Ipercoagulabilità congenita/iatrogena nota Neoplasia attiva (solida o ematologica) Allettamento e/o immobilizzazione prolungata Pregressa TVP/TEP Recente intervento chirurgico Gravidanza Utilizzo di contraccettivi orali e terapie ormonali sostitutive Presenza di cateteri venosi centrali (incusi PICC e port-a-cath).
<i>2 - Dosaggio e durata eparina profilattica</i>
Enoxaparina sodica 4000 UI s.c. (6000 UI se peso >90 kg) Sino a completa impresa della mobilitazione e completa scomparsa della sintomatologia
<i>3 - Fattori di rischio per malattia grave</i>
Età >50 anni BMI >30 Neoplasia Insufficienza renale cronica BPCO Immunosoppressione iatrogena per trapianto d'organo solido Cardiomiopatia (coronaropatia e/o scompenso cardiaco) Anemia falciforme Diabete Mellito di tipo 2
<i>4 - Dosaggio e durata terapia steroidea</i>
Desametasone 6 mg ogni 24 ore o equivalente (prednisone 40 mg/die o metilprednisolone 32 mg/die 10 giorni modulabile in base a risposta clinica)

Gestione della terapia domiciliare in popolazioni "speciali"

I pazienti con diagnosi accertate utilizzino abitualmente terapia inalatoria (ad es. puff per asma o BPCO) sono incoraggiati a continuare ad usarla. Devono però essere edotti sul maggior rischio di nebulizzazione del virus [20] (molto bassa, forte).

I pazienti che utilizzino abitualmente ventilazione non invasiva per il trattamento delle apnee notturne sono incoraggiati a continuare ad utilizzarla (anch'essi edotti sul maggior rischio di aerosolizzazione del virus, in particolare se in quarantena fiduciaria in abitazioni condivise da altre persone [21] (molto bassa, forte).

Le terapie steroidee e/o immunosoppressive precedentemente impostate devono essere valutate insieme allo specialista prescrittore per definirne rischi e benefici (molto bassa, forte).

Importanza della vaccinazione antinfluenzale e anti-pneumococcica

La vaccinazione antinfluenzale ha dimostrato di ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni nei soggetti di età >65 anni [22] (alta, forte).

La vaccinazione antinfluenzale è pertanto fortemente raccomandata in tutti i soggetti di età superiore ai 60 anni o appartenenti a categorie inserite nel piano nazionale vaccinazione antinfluenzale 2020-2021 [23] (alta, forte).

La vaccinazione anti-pneumococcica ove non ancora effettuata è fortemente consigliata nei soggetti di età uguale o superiore a 65 anni ovvero nei soggetti con condizioni cliniche che rientrano nel piano nazionale vaccinale [24] (alta, forte).

Le vaccinazioni antinfluenzale e anti-pneumococcica possono essere somministrate in sicurezza una volta raggiunta una stabilità clinica superata la fase acuta di malattia [24] (alta, forte).

Ringraziamenti

Massimo Galli, *Direttore Unità Operativa Malattie Infettive 3, Ospedale Sacco, Milano*
Andrea Giacomelli, *Malattie Infettive, Ospedale Sacco, Milano*
Gabriele Pagani, *Malattie Infettive, Ospedale Sacco, Milano*
Maria Grazia Manfredi, *OMCeO, Milano*
Giuseppe Enrico Rivolta, *OMCeO, Como*
Germano Bettoncelli, *OMCeO, Brescia*
Pietro Belloni, *OMCeO, Lodi*

Coordinatore

Marco Cambielli, *OMCeO, Varese*

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 328-33.
- [2] Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol*. 2020; 129: 104500.
- [3] Liotti FM, Menchinelli G, Lalle E, Palucci I, Marchetti S, Colavita F, et al. Performance of a novel diagnostic assay for rapid SARS-CoV-2 antigen detection in nasopharynx samples. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10]; 0. Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30583-8/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30583-8/abstract)
- [4] CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www-cdc-gov.pros.lib.unimi.it/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
- [5] Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Proning in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020; 27: 375-8.
- [6] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 105949.
- [7] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020.
- [8] Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020; 173: 623-31.
- [9] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 0: null.
- [10] CM, VS, RC, C A-C, GI, PP. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/32830266>
- [11] Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*. 2020; 80: e1-6.
- [12] Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10]; 371. Available from: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3862>
- [13] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324: 1330-41.
- [14] Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020; 324: 799-801.
- [15] Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopper H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020.
- [16] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 120-8.
- [17] Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1859-65.
- [18] Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 72-81.
- [19] Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report - PubMed [Internet]. [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pros.lib.unimi.it/32502594/>
- [20] Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020; 167: 105987.
- [21] Ari A. Use of aerosolised medications at home for COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8: 754-6.
- [22] Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: CD004876.
- [23] Salute M della. Influenza, la circolare con le raccomandazioni per la stagione 2020-2021 [Internet]. [cited 2020 Nov 10]. Available from: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4859
- [24] Piano nazionale prevenzione vaccinale [Internet]. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

Atti di indirizzo per la gestione integrata ospedale-territorio per l'assistenza ai pazienti affetti da COVID-19 o sospetti

Decreto della Giunta della Regione Lombardia - 19 novembre 2020

I presenti atti di indirizzo propongono un percorso guidato di presa in carico dei pazienti affetti da COVID-19 o sospetti in relazione alla necessità di garantire in modo tempestivo:

- l'effettuazione delle procedure di diagnosi;
- la valutazione del profilo di rischio per la definizione del flusso assistenziale;
- l'adeguata gestione del percorso di sorveglianza e cura.

Il percorso di presa in carico di questa tipologia di pazienti si caratterizza in modo peculiare in considerazione della necessità di ridurre al minimo gli spostamenti a tutela della salute pubblica; garantire sempre una sorveglianza attiva dei casi accertati o sospetti, favorendo il più possibile l'applicazione delle misure di cura al domicilio, o comunque in ambito extra ospedaliero, al fine di limitare gli accessi ospedalieri inappropriati; prevenire, in particolare nei soggetti più a rischio, le complicanze che comportano ospedalizzazione.

In questa prospettiva, nel caso di rinvio da pronto soccorso al domicilio di un paziente a rischio basso o medio, autopresentato o inviato da medico curante, è necessario che la struttura dimettente provveda a trasferire tale informazione al Medico Curante per l'attivazione del percorso di sorveglianza e cura.

I contenuti di questo documento si propongono come riferimenti di base per un approccio integrato ospedale-territorio al paziente affetto da COVID-19, sui quali costruire percorsi, sotto il coordinamento di ATS, in relazione alle specificità territoriali e ai modelli di integrazione esistenti o attivabili anche in considerazione della natura-

le evoluzioni dei contesti di diagnosi e cura nel tempo.

Le attività di diagnosi o di sorveglianza beneficiano ad esempio di un'aumentata capacità di raccolta e processazione dei campioni per ricerca di RNA virale rispetto alla prima fase, nonché dell'introduzione su tutto il territorio regionale di test rapidi di diagnosi (tamponi rapid diagnostic test Ag-RDTs - tampone nasofaringeo) - DGR 3777/2020.

■ PRIMO CONTATTO E TRIAGE DEL PAZIENTE SOSPETTO

Il MMG/PLS è il principale professionista a cui il soggetto sintomatico non ospedalizzato oppure contatto stretto di caso con manifestazione sintomatica deve rivolgersi per l'accertamento diagnostico. Il contatto del paziente può avvenire anche attraverso MCA/116117.

Il medico effettua il triage al fine di:

- a) *Inquadrare la gravità dei sintomi*
- b) *Effettuare ricognizione dei fattori di fragilità.* La fragilità è uno stato di vulnerabilità a genesi multifattoriale, caratterizzata da un'aumentata suscettibilità ad eventi "stressanti" endogeni ed esogeni per un esaurimento delle riserve omeostatiche dell'organismo. Gli studi più recenti su pazienti affetti da COVID-19 hanno dimostrato che essa è un predittore di mortalità molto più accurato ed affidabile delle sue singole componenti (come età e comorbidità). Un dato particolarmente degno di nota è che nei soggetti fragili la sintomatologia di pre-

sentazione del COVID-19 è spesso differente rispetto a quella delle persone non fragili. Mentre infatti, febbre, dispnea, tosse, ageusia e anosmia sono più comuni nelle classi di età più giovani, sintomi atipici quali lo stato confusionale acuto (delirium), il sopore, la facile faticabilità e l'astenia lo sono nelle classi di età più anziane e nei soggetti fragili.

Triage paziente adulto MMG/MCA

Raccolta dei seguenti sintomi

Si propone quale strumento di orientamento per la raccolta anamnestica e il rilievo di fragilità la check list in allegato 1.

A seconda delle singole realtà viene prescelta la raccolta telefonica/video chiamata o via web attraverso piattaforme dedicate dei seguenti sintomi:

- età, sesso, peso corporeo, altezza (stima BMI)
- temperatura
- frequenza respiratoria
- dolore toracico
- tosse
- dispnea a riposo o da sforzo
- anosmia/disosmia
- ageusia/disgeusia
- cefalea/vertigine
- mialgie
- artralgie
- astenia
- vomito
- diarrea
- inappetenza
- congiuntivite
- astenia importante

Anamnesi: Ipertensione arteriosa; storia di fumo (precedente, attuale, assente); diabete mellito; malattia cardiovascolare nota; malattia polmonare cronica; insufficienza renale cronica; coagulopatie; infezione attuale o pregressa da HIV; storia oncologica; trapianto pregresso/immunodepressione; anemia falciforme; contatto con paziente COVID-19 accertato.

■ STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

La stratificazione della condizione di rischio del paziente COVID-19 o del paziente sospetto si effettua sia al primo contatto per l'identificazione del percorso

diagnostico adeguato (al domicilio, presso Centro Territoriale COVID, presso Pronto Soccorso) sia in fase di sorveglianza e cura al domicilio, anche per il tramite delle USCA che relazionano al MMG.

Nei casi per i quali permanga un dubbio di inquadramento diagnostico, il processo di valutazione dei sintomi può richiedere da parte del MMG la consultazione di altri specialisti ospedalieri di riferimento (ad esempio infettivologo, pneumologo, pediatra ospedaliero) la cui reperibilità deve essere garantita in relazione anche alla distribuzione geografica di MMG- ASST, secondo accordi elaborati a livello di ogni singola ATS.

La positività accertata a tampone molecolare e comunque la positività a tampone antigenico in soggetto sintomatico consente al MMG di arruolare il proprio assistito tra i pazienti affetti da COVID-19 per il monitoraggio clinico e la cura.

Per i soggetti in età adulta, sospetti o accertati COVID-19, il MMG può procedere alla stratificazione del rischio secondo l'impostazione che segue. Si propone lo strumento in allegato 2.

RISCHIO BASSO

A. Definizione

Vengono definiti come espressione clinica lieve della malattia i pazienti che presentino uno qualunque tra i

seguenti sintomi o una loro associazione:

1. sindrome influenzale (rinite, tosse senza difficoltà respiratoria, mialgie, cefalea) con SaO₂ ≥ 95%;
2. febbre ≤38 °C o >38°C ma da meno di 72 ore;
3. sintomi gastro-enterici (in assenza di disidratazione/plurime scariche diarroiche);
4. non presentino caratteristiche di alto rischio;
5. astenia, ageusia/disgeusia/anosmia.

E che non abbiano uno di questi elementi di "fragilità": età ≥65 anni, malattia neoplastica attuale o in trattamento nel precedente anno, patologia respiratoria nota, obesità (BMI >30), cardiopatia ischemica o eventi ischemici cerebrali pregressi, diabete mellito, insufficienza renale cronica, infezione attuale o pregressa da HIV, coagulopatie, storia di immunodepressione/trapianto d'organo.

B. Indicazioni per accertamento diagnostico

In caso di sospetta infezione da Sars-CoV-2 il MMG è tenuto ad effettuare segnalazione di sospetta malattia infettiva alla ATS di competenza

mediante il sistema informativo sMAINF (o gli analoghi strumenti in uso presso ATS Milano interfacciato con MAINF). Contestualmente alla segnalazione il MMG effettua la prenotazione del test mediante apposita funzionalità telematica. Il test può essere eseguito in un centro tamponi oppure al domicilio da USCA o altro operatore (Infermiere di famiglia, ADI, ecc.).

Attualmente, il MMG può procedere alla somministrazione del test diagnostico rapido, in coerenza con il percorso tracciato dalla DGR 3777/2020 a garanzia di una valutazione di appropriatezza del ricorso a tale indagine, in relazione al quadro sintomatologico ed alla esposizione al contagio della persona assistita.

Per i soggetti sospetti COVID-19, sempre:

Isolamento domiciliare fiduciario

In attesa di esito tampone molecolare il soggetto interessato è posto in isolamento domiciliare fiduciario dallo stesso MMG che ha richiesto il test.

Il MMG visualizza, non appena disponibile dal Flusso Laboratori di Regione Lombardia (di norma 24-48 ore dopo il momento dell'effettuazione del test), l'esito del tampone molecolare sul Cruscotto di Sorveglianza di tutti i propri assistiti.

C. Interventi terapeutici

**Si rinvia a quanto contenuto in allegato 3
Terapia Medica per COVID-19 nei pazienti
a Domicilio.**

D. Sorveglianza e monitoraggio domiciliare

La sorveglianza del caso può essere effettuata anche, su invio da parte del MMG, dalla Centrale di Coordinamento di Presa in Carico per il Paziente (prevista da DGR 2986/2020), oppure da altri Soggetti di cui all'elenco della DGR 784/2020.

RISCHIO INTERMEDIO

A. Definizione

Espressione clinica lieve della malattia come precedentemente descritta, MA

- SaO₂ 93-94% e/o
- **caratteristiche di alto rischio definite come in precedenza (l'età ≥65 anni deve essere associata ad un'altra caratteristica di alto rischio).**

B. Indicazioni per accertamento diagnostico

In questi pazienti è necessaria una valutazione clinica presso:

- Centri Territoriali COVID, dove siano eseguiti almeno tampone antigenico/molecolare, ECO-FAST, EGA;

oppure

- Al domicilio mediante USCA in modo da eseguire diagnostica, ECO-TORACICO, Saturimetria, Test del cammino.

Il paziente a medio rischio non deve essere indirizzato al PS, se non in assenza delle due opzioni (possibilità di follow-up al domicilio o presso Centro Territoriale COVID) (vedi news più avanti).

In caso di sospetta infezione da Sars-CoV-2 il MMG è tenuto ad effettuare segnalazione di sospetta malattia

infettiva alla ATS di competenza mediante il sistema informativo sMAINF (o gli analoghi strumenti in uso presso ATS Milano interfacciato con MAINF).

Per i soggetti sospetti COVID-19, sempre:

Isolamento domiciliare fiduciario

In attesa di esito tampone molecolare il soggetto interessato è posto in isolamento domiciliare fiduciario dallo stesso MMG che ha richiesto il test.

Il MMG/PLS visualizza, non appena disponibile dal Flusso Laboratori di Regione Lombardia (di norma 24-48 ore dopo il momento dell'effettuazione del test), l'esito del tampone molecolare sul Cruscotto di Sorveglianza di tutti i propri assistiti.

C. Interventi terapeutici

**Si rinvia a quanto contenuto in allegato 3
Terapia Medica per COVID-19 nei pazienti
a Domicilio.**

D. Sorveglianza e monitoraggio domiciliare

La sorveglianza del caso può essere effettuata anche, su invio da parte del MMG, dalla Centrale di Coordinamento di Presa in Carico per il Paziente, realizzata in modo funzionale per la telesorveglianza, secondo quanto previsto dalle indicazioni regionali in materia.

RISCHIO ALTO

A. Definizione

Vengono definiti come espressione clinica severa della malattia i pazienti che presentino esordio acuto e grave (pazienti che presentino dispnea isolata o associata a altri sintomi) o febbre >38°C da più di 72 ore, SatO₂ <93%).

B. Indicazioni per accertamento diagnostico

INVIO IN PRONTO SOCCORSO

Nel caso in cui il paziente venga considerato dimissibile, verrà dotato di saturimetro, istruito in merito alle modalità di esecuzione autosorveglianza con rilevazione parametri almeno tre volte al giorno e affidato alla centrale di telesorveglianza.

3.1 *La gestione del percorso di sorveglianza e cura al livello territoriale (Rischio basso e Rischio intermedio)*
Per i soggetti accertati COVID-19, è sempre previsto:

Isolamento domiciliare obbligatorio del caso accertato (*)

Il paziente verrà contattato da ATS per l'inchiesta epidemiologica e per la ricerca dei contatti stretti; il contatto stretto di caso può riferire al MMG, il quale darà indicazione ad esecuzione tampone per ricerca antigene virale (test rapido) in caso di insorgenza sintomi (se esito positivo non prevedere test molecolare di conferma, in quanto esito collegato a nesso epidemiologico; se esito negativo prevedere conferma con test molecolare).

La sorveglianza e la cura dei pazienti affetti da COVID-19 o sospetti può avvenire solo mediante la costituzione sul territorio di una vera e propria rete di professionisti ed Enti/Strutture con specifiche competenze e funzioni, la cui armonizzazione può configurarsi variamente nei diversi ambiti territoriali sotto il coordinamento delle ATS.

(*) Il MMG, se del caso di intesa con il Medico USCA e/o l'assistente sociale USCA, si raccorda con ATS per i casi bisognosi di isolamento presso i COVID-Hotel, quando non possibile l'isolamento al domicilio.

Figure professionali di riferimento

a) Medico di Medicina Generale (MMG) o Pediatra di Libera Scelta (PLS).

Ha ruolo centrale nella gestione e nel follow-up del paziente che rimane al domicilio: effettua l'iniziale triage telefonico, tenendo conto dei dati già in suo possesso. Il ruolo di queste figure professionali sarà vicariato nei periodi di assenza dal Medico di Continuità Assistenziale (MCA). Per il tramite di Società di Servizio possono essere garantite agli assistiti anche prestazioni in telemedicina.

L'Infermiere che opera nel team delle Cure Primarie può assicurare l'attività di sorveglianza domiciliare.

Il Medico di continuità assistenziale assicura, quando necessario e secondo le indicazioni del MMG/PLS, il proseguimento degli interventi nelle fasce orarie non coperte dall'attività del MMG/PLS.

Laddove più MMG si siano coordinati avendo individuato siti di offerta diagnostica (tamponi antigenici) "altri" rispetto agli ordinari ambulatori visite, è consentito l'allestimento di spazi anche per una valutazione clinica.

b) Specialista Ospedaliero (Internista, Infettivologo, Pneumologo o Geriatra, e professionisti con specializzazioni internistiche che abbiano operato in Unità COVID).

Le ASST identificano al proprio interno degli specialisti *referenti COVID per il territorio* con garanzia di contattabilità h 24 (anche per il medico di continuità assistenziale, quando necessario) per consulenze e supporto nella scelta dei diversi percorsi previsti dal modello per i pazienti COVID o sospetti tali.

c) Infermiere di Famiglia e di Comunità (IDC) e altre figure infermieristiche afferenti alle equipe territoriali.

Queste figure, in carico alle ASST, in relazione a modelli definiti a livello delle singole ATS, sono a supporto della gestione del percorso di presa in carico del paziente COVID sia operando nei Centri territoriali COVID della ASST, che partecipando, essendone integrate stabilmente, nell'equipe delle USCA recandosi a domicilio del paziente su casi selezionati con difficoltà di spostamento. Le attività di case manager potranno essere assolte anche per i pazienti cronici aderenti alla Presa in carico dall'Infermiere delle Società di Servizio. L'Infermiere che opera nel team delle Cure Primarie può anche garantire all'interno dei programmi rivolti ai cronici non deambulabili la sorveglianza domiciliare del paziente.

d) Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA)
Le équipe, composte da Medici, Infermieri di famiglia e Assistente sociale, coordinate dalle ATS, svolgono, su attivazione del MMG/PLS, le attività al domicilio dei pazienti COVID che non possono lasciare il domicilio. Le équipe possono garantire le prestazioni di telemedicina ovvero prestazioni

strumentali a domicilio e devono essere dotate di strumentazione diagnostica avanzata come ECO-FAST.

Si prevede un coordinamento diretto tra MMG/PLS e USCA per la gestione dei casi assistiti sul territorio.

e) Assistente Sociale (AS)

L'AS parte integrante delle USCA assicura il rilievo delle problematiche di natura sociale, legate anche a difficoltà nella gestione del caso in ambito familiare. L'AS consente l'integrazione del sistema sanitario con quello sociale tracciando il rapporto con i Comuni.

f) Psicologo

In attesa di indicazioni specifiche in materia, gli interventi territoriali, in relazione ad accordi a livello di ATS, possono essere integrati da quelli svolti dalla figura professionale dello psicologo.

Enti/Strutture con specifiche competenze e funzioni

Si sottolinea che il coordinamento di tali Enti/Strutture è in capo alle ATS, mentre il loro sviluppo operativo è funzione delle ASST e risente positivamente della vivacità professionale che deriva dal confronto permanente tra le differenti figure professionali coinvolte, in particolare MMG/PLS e specialisti ospedalieri. *Le prime esperienze in atto mostrano risultati incoraggianti quando l'avvio dei percorsi di integrazione ospedale-territorio è preceduto da momenti di formazione adeguatamente curati.*

a) Servizio di Telemonitoraggio e Telemedicina.

È una struttura, di cui alla DGR 2986/2020, dotata di centrale medica che consente il monitoraggio dei pazienti COVID-19 (con le specifiche di cui alla citata DGR) indicati dal MMG a seguito di prima valutazione e in assenza di indicazione al ricovero. Il servizio garantisce il telemonitoraggio e comunica con il MMG in caso di superamento di soglia di allerta definite. Si avvale della collaborazione delle equipe delle USCA. Le comunicazioni tra i vari soggetti sono assicurate da una piattaforma condivisa integrata con i vari soggetti professionali.

A seguito dell'eventuale evoluzione delle indicazioni normative, per evitare il sovraffollamento di ambulatori e strutture sanitarie, potranno essere attivati altri servizi territoriali (ad esempio le farmacie di servizi) di supporto con **servizi di**

telemedicina in attuazione di quanto previsto dal D. Lgs. n. 153/2009, e dal D.M. 16 dicembre 2010 e con quanto disposto dalla DGR 3528/2020, in materia di attivazione di servizi sanitari erogabili a distanza, per il raggiungimento degli obiettivi previsti dal provvedimento.

b) Centri Territoriali COVID.

Sono strutture ambulatoriali **territoriali**, all'interno delle quali è possibile eseguire la diagnostica per COVID-19, ad accesso esclusivo su appuntamento, previa richiesta da parte del MMG/PLS mediante impegnativa anche dematerializzata per 89.7 prima visita e 90.55.7/8 test antigenici, riportante il quesito diagnostico di "sospetto COVID-19 paucisintomatico" e con esenzione P01. L'accesso alla prima visita deve essere garantito dagli erogatori in 48 ore.

Hanno accesso ai Centri Territoriali COVID i soggetti sospetti COVID che siano riconducibili alla categoria di *rischio intermedio*, di cui sopra.

Presso il Centro Territoriale COVID il paziente viene sottoposto a visita medica, accompagnata da approfondimenti diagnostici, in particolare: effettuazione tampone per ricerca di antigene virale, eventuale prelievo per test molecolare di conferma, rilevazione dei parametri vitali con saturimetria, diagnostica strumentale (possibilità di eseguire ECO-FAST del torace, EGA e, dove possibile, EE) considerando che eventuali approfondimenti possono essere richiesti dal medico specialista in sede di visita e prescritti su ricettario NRE, limitatamente a:

- RX Torace 87.44.1
- Ecografia polmonare 88.73.3
- Test molecolare per la ricerca di SARS-CoV-2 (mediante PCR) 91.12.1
- Test del cammino 89.44.2
- Emogasanalisi 89.65.1
- Esami ematochimici, dove possibile (Emocromo, creatinina, ALT, PCR, D-dimero e LDH)*

*

90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
90.16.3	CREATININA [S/U/dU/La]
90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]
90.72.3	PROTEINA C REATTIVA (Quantitativa)
90.61.4	D-DIMERO (EIA)
90.29.2	LATTATO DEIDROGENASI (LDH) [S/F]

In base all'esito della visita, il paziente potrà quindi:

- essere inviato a casa, con eventuale terapia e attivazione del telemonitoraggio (con l'impiego della piattaforma di telemonitoraggio utilizzata dal MMG dell'assistito, previo accordo con lo stesso);
- essere ricoverato in reparto, attraverso passaggio in PS o mediante accettazione diretta (previa condivisione, in quest'ultimo caso, con i medici di riferimento del pronto soccorso dell'ospedale accettante).

I requisiti strutturali, impiantistici e organizzativi dei Centri Territoriali COVID fanno riferimento a quelli previsti per l'erogazione di prestazioni ambulatoriali, anche mobili, e nel rispetto delle misure di contenimento del contagio da SARS-CoV-2. I Centri Territoriali COVID possono essere attivati da ASST o da erogatori privati accreditati e a contratto. L'ATS territorialmente competente ha la regia complessiva, per attivare un numero di Centri COVID coerente con i bisogni del territorio. Le attività dei Centri Territoriali COVID sono rendicontate nel flusso 28-SAN secondo le modalità già previste per l'attività ambulatoriale e vanno ad incidere sul budget già riconosciuto alle strutture pubbliche e alle strutture private e a contratto.

c) Pronto Soccorso.

Si fa carico dei pazienti inviati dal MMG/PLS, previo raccordo con il/i referente/i COVID-19 ASST, per la diagnosi e il ricovero dei pazienti COVID più gravi.

d) Dipartimento di Igiene e Prevenzione Sanitaria (DIPS) di ATS.

È depositario di tutti i dati provenienti dal Flusso Tamponi dei Laboratori nonché delle segnalazioni di sospetto COVID-19 effettuate sul sistema SMAINF. Ai DIPS compete l'individuazione delle

strategie di contact tracing sul territorio e la loro attuazione.

e) Farmacie.

All'interno di un più ampio ambito della farmacia dei servizi, costituiscono parte dell'equipe territoriale assicurando (anche su delega del paziente) i farmaci ad uso domiciliare e raccordandosi con il sistema socio-assistenziale per la consegna dei farmaci, laddove presente.

Nello specifico, può essere di fondamentale importanza il ruolo delle farmacie nella gestione dell'*Ossigenoterapia domiciliare*. Regione Lombardia ha dato la possibilità alle ATS di assegnare alle farmacie un ruolo riconosciuto per la gestione della distribuzione dell'ossigeno liquido a questi pazienti.

Comunicazione: in farmacia non si dispensano solo farmaci e prodotti di benessere, ma si offrono servizi e si veicolano informazioni di educazione sanitaria, campagne informative, avvisi istituzionali e, in situazioni di emergenza, viene svolta anche un'attività di rassicurazione e di chiarimenti per la popolazione.

f) Rete dei servizi sociali e socio-assistenziali dei Comuni.

La permanenza al domicilio del paziente COVID-19 o sospetto può richiedere anche l'attivazione della rete dei servizi sociali e socio-assistenziali dei Comuni, al fine di mantenere la massima coesione ed integrazione sociale.

Attraverso l'assistente sociale USCA si verificherà la presenza e la possibile attivazione di servizi che potranno mantenere la persona al domicilio, quali, a titolo di esempio non esaustivo:

- Servizio di Assistenza Domiciliare
- Servizio Pasto al domicilio
- Trasporto sociale
- Spesa a domicilio
- Ritiro rifiuti con percorsi dedicati.

Allegato 1**Infezione da SARS-COV-2: Primo contatto telefonico con il MMG/MCA***(Da somministrare a Caregiver se paziente impossibilitato a rispondere)*

Cognome _____ Nome _____ Sesso: M F

Data nascita _____

Data inizio sintomi _____

Data tampone nasofaringeo (antigenico/molecolare) già effettuato _____

Che sintomi ha avuto a inizio malattia:

Febbre (segnalare il valore massimo raggiunto) _____

Dispnea da sforzo

Dispnea a riposo (almeno una delle tre seguenti)

- Ha difficoltà a respirare quando parla, si sposta da una stanza all'altra oppure quando mangi SI NO

- Ha difficoltà a respirare quando è sdraiato o seduto? SI NO

- Non riesce più a svolgere le comuni attività domestiche a causa della mancanza di respiro? SI NO

- È peggiorato negli ultimi uno, due o tre giorni SI NO

Tosse

Malessere

Confusione mentale (di nuova insorgenza)

Diarrea

Nausea e/o vomito

Dolori muscolari

Dolore toracico

Cefalea (in paziente che non ne soffre abitualmente)

Dolore addominale

Respiro sibilante

Faringodinia

Mialgie o artromialgie (in pazienti che non ne soffrono abitualmente)

Disgeusia

Anosmia

Rinite

Emoftoe

- Sta assumendo farmaci? SI NO

Se Si quali _____

Allegato 2

Strumenti per la stratificazione del profilo di rischio

A. Valutazione dei sintomi

Sintomi Gravi

Sintomi per i quali il paziente deve essere inviato in PS, previo consulto telefonico, con il referente COVID della ASST:

- Dispnea a riposo
- Comparsa improvvisa di confusione mentale o sopore.

Sintomi lievi

Tutti gli altri sintomi che dovranno essere valutati tenendo conto della frequenza di comparsa nei pazienti affetti da COVID (Tabella 1). In assenza di fattori di rischio non inviare in PS ma presso Hot Spot COVID.

B. Valutazione della fragilità (Fattori di rischio)

Tabella 2 - Questionario - PRISMA-7.

1. Il paziente ha più di 80 anni	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2. È di sesso maschile	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
3. Ha problemi di salute di qualsiasi tipo che limitano l'autonomia nella sua quotidianità	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
4. Ha bisogno di aiuto da parte di altri in modo non sporadico (cioè frequentemente)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
5. Ha problemi di salute che richiedono che stia sovente a casa	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
6. Se ha bisogno di aiuto non sporadico ha un caregiver (fornitore di assistenza) cui appoggiarsi	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
7. Usa un bastone, un deambulatore o una carrozzina per gli spostamenti	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Tabella 3 - Score NEWS2.

Parametri fisiologici	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza del respiro	<8		9-11	12-20		20-24	25
Saturazione d'ossigeno	<91	92-93	94-95	96			
Ossigeno supplementare		SI		NO			
Temperatura corporea	<35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	>39,1	
Pressione sistolica	<90	91-100	101-110	111-219		>220	
Frequenza cardiaca	<40		41-50	51-90	91-100	111-130	
Stato di coscienza				Vigile			Richiamo verbale dolore provocato coma

Istruzioni

- per le domande da 3 a 7, non interpretare la domanda; semplicemente annota la risposta senza considerare se possa essere più sì o più no;
- se l'intervistato esita nella risposta tra sì e no, chiedi di scegliere una delle due opzioni;
- se, nonostante vari richiami, l'intervistato esita ancora nella risposta (o risponde talvolta, un poco), la risposta è sì.

N.B. I pazienti con 3 risposte positive, anche in presenza di sintomi solo lievi, devono essere inviati in PS, previo consulto telefonico con il referente COVID della ASST.

C. Valutazione della gravità del paziente presso gli Centri Territoriali COVID o da parte delle Unità USCA/IDC

- **Malattia di grado severo:** SpO2 <93% o uno dei seguenti FR ≥ 25, FC ≥ 110, confusione mentale, NEWS2 ≥5.
Azione: inviare in PS previo consulto specialistico telefonico con il "referente COVID" della ASST.
- **Malattia di grado moderato:** SpO2 93-94% o uno dei seguenti FR 21-24, FC 90-110, NEWS2 =3-4
Azione: Eseguire Eco-fast. Se positiva inviare in PS previo consulto specialistico telefonico con il "referente COVID" della ASST. Se negativa attivare telemonitoraggio domiciliare (Telemedicina o sorveglianza MMG - (con l'impiego della piattaforma di telemonitoraggio utilizzata dal MMG dell'assistito, previo accordo con lo stesso).
- **Malattia di grado lieve:** SpO2 ≥95% o uno dei seguenti FR ≤, FC ≤90, NEWS2 =0-2
Azione: attivare telemonitoraggio domiciliare (Telemedicina o sorveglianza MMG). Se tampone negativo non necessità di telemonitoraggio domiciliare.

Allegato 3
Suggerimenti di terapia medica per COVID-19 nei pazienti a domicilio

	Quando	Tipo di farmaco	Posologia giornaliera	Durata del trattamento
Terapia steroidea*	Solo se polmonite con necessità di ossigenoterapia	Desametasone*	6 mg/die ev o per os	10 giorni
Terapia antipiretica	Secondo necessità	Paracetamolo Celecoxib (se non controindicazioni)	Max 1 gr per 3 die 200 mg	Quanto necessario
Ossigenoterapia**	Se SpO2 periferica <94% (<90% se BPCO)			Sino a risoluzione della insufficienza respiratoria
Terapia antimicrobica	A giudizio del clinico***	amoxicillina/ clavulanato ± azitromicina o Levofloxacina oppure Ceftriaxone ± azitromicina o Levofloxacina	1 gr x 3/die + 500 mg/die 1-2 g + 500 mg/die	5-7 giorni
Profilassi anticoagulante****	In assenza di controindicazioni, e se non già scoagulato	Enoxaparina sottocute	4.000 UI/die (se peso >90 Kg: 4.000 Ux2/die)	Sino a ripresa dell'attività fisica

***Cortisonici (da evitare nei pazienti diabetici)**

Da impiegare solo se necessità di ossigenoterapia. L'impiego in fase iniziale senza ipossia è pericoloso per la progressione della malattia.

Alternative al desametasone, altri cortisonici a dose equivalente a quella del desametasone, come da nota AIFA (metilprednisolone 32 mg, prednisone: 40 mg, idrocortisone: 160 mg).

****Ossigeno (anche liquido e concentratori)**

Si sottolinea che l'ossigenoterapia è più indicata in ambiente ospedaliero o in degenze di sorveglianza.

Obiettivo è di mantenere in ossigenoterapia una SaO2 94% adeguando i flussi di O2 a questo target (Fino ad un massimo di 6 litri/min, poi consigliata ospedalizzazione). Va sottolineato che i pazienti con BPCO possono sviluppare ipercapnia.

***** Terapia antimicrobica**

La scelta di iniziare una terapia antibatterica (empirica o mirata) deve essere effettuata solo in presenza di un ragionevole sospetto di infezione batterica, non usare antibiotici in via profilattica.

Relativamente all'uso dell'azitromicina o levofloxacina si specifica che il suo utilizzo va limitato ai casi di possibile sovrapposizioni batteriche, sostenute da atipici, non avendo azitromicina dimostrato alcuna azione sul processo infettivo da SARS CoV 2.

****** Profilassi anticoagulante**

Se fattori di rischio per TEV (allettamento/obesità, pregresso TEV (Padua score) e a giudizio del medico in considerazione per età e dell'evoluzione clinica alternative a enoxaparina.

Nadroparina: 3800 UI/die sc

Parnaparina: 4.250 UI/ die sc

Diarrea da Covid-19

Idratazione e supplementazione magnesio e potassio
Diarrea da COVID: Diosmectal 3 g x 3 o se incoercibile Loperamide

Idrossiclorochina

Secondo le indicazioni di Aifa l'utilizzo routinario di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.

La seconda ondata della pandemia da COVID-19: consapevolezza, certezze e incertezze

Antonella Castagna

Primario U.O. Malattie Infettive IRCCS San Raffaele, Milano

Per quanto difficile e complessa, stiamo affrontando la seconda ondata della pandemia con una consapevolezza matura e condivisa sulla necessità ineludibile di una presa in carico del paziente affetto o sospetto per COVID-19, fortemente centrata sull'integrazione tra strutture sanitarie di base e ospedale

La delibera di Regione Lombardia (XI/3876) emanata il 19 novembre 2020 propone un percorso di presa in carico del paziente volto alla necessità di ridurre al minimo gli spostamenti del paziente, per tutelare la salute pubblica e garantire una sorveglianza attiva dei casi accertati o sospetti, favorendo il più possibile l'applicazione delle misure di cura al domicilio o in ambiente extra-ospedaliero, con l'obiettivo ultimo di limitare gli accessi ospedalieri inappropriati e prevenire nei soggetti più fragili le complicanze che comporta l'ospedalizzazione.

È centrale, nei pazienti per i quali non si renda necessaria l'ospedalizzazione immediata, il passaggio attraverso le strutture sanitarie di base con il coinvolgimento del medico di famiglia. Al MMG/MCA è affidato, sin dal primo contatto con il paziente, il compito fondamentale della definizione del livello di rischio sia per l'identificazione del percorso diagnostico più adeguato (domicilio, Centro Territoriale COVID, pronto soccorso) sia per la sorveglianza, il monitoraggio e la cura a domicilio. È l'accurata *stratificazione* del rischio (basso/intermedio/alto) che può consentire ai MMG/PLS la corretta interazione con le altre figure professionali di riferimento: lo specialista ospedaliero identificato da ATS, l'infermiere di famiglia o di comunità, le Unità Speciali di Con-

tinuità Assistenziale (USCA), l'assistente sociale e lo psicologo.

Nel percorso di sorveglianza e monitoraggio del paziente a domicilio, diventano fondamentali strumenti nuovi quali il servizio di *telemonitoraggio e telemedicina* e rapporti rinnovati con le farmacie intese non solo come luoghi di dispensazione dei farmaci, ma come parte integrante dell'equipe territoriale nell'assicurare i farmaci a domicilio e nel gestire la distribuzione dell'ossigeno liquido ai pazienti non ospedalizzati.

Per la sorveglianza e monitoraggio dei pazienti a rischio intermedio, la cui gestione per il MMG/PLS è sicuramente tra le più delicate sono necessarie collaborazioni nuove che permettano l'accesso rapido del paziente ad una diagnostica laboratoristica e strumentale semplice, utile a una veloce ridefinizione della intensità di cura necessaria. In questo contesto l'apertura dei *Centri Territoriali COVID* si sta rivelando di grande aiuto: la triangolazione con il MMG/PLS e il Pronto Soccorso consente un rinvio a domicilio più sicuro e più protetto dei pazienti a minor rischio e un accesso più rapido alle cure per i pazienti che necessitano di ospedalizzazione.

Uno dei temi più delicati nella gestione del paziente COVID-19 è la scelta della terapia sintomatica e specifica a domicilio. Ci viene incontro in questo contesto il documento emanato anch'esso in novembre dalla FROMCeO (la Federazione Regionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri) della Lombardia, un vademecum agile, pratico della cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2 non ospedalizzate, redatto sulla base delle evidenze disponibili ad oggi. Il

documento tocca tutti gli aspetti di un'accurata gestione a domicilio sia del paziente che non necessita di ospedalizzazione, sia del paziente che rientra dal ricovero ospedaliero: il monitoraggio quotidiano della funzionalità respiratoria, l'ossigeno terapia domiciliare, la prevenzione del tromboembolismo venoso, la terapia steroidea e la terapia antibiotica, con note per la gestione delle popolazioni speciali (i pazienti già in profilassi anticoagulante orale, i pazienti già in terapia inalatoria abituale per asma o BPCO, i pazienti che utilizzano abitualmente ventilazione non invasiva, i pazienti già in terapia steroidea e/o immunosoppressiva per patologie concomitanti). Dal mio punto di vista, quello del clinico che gestisce in ambiente ospedaliero anche pazienti progrediti clinicamente, nonostante l'impostazione di una terapia domiciliare, voglio sottolineare l'importanza di attenersi alle indicazioni date in tema di terapia antibiotica e steroidea, perché l'impostazione di una terapia inappropriata a domicilio rende più difficile l'interpretazione dei successivi esami di laboratorio e dell'imaging strumentale e più controverse le possibilità di intervento terapeutico durante l'ospedalizzazione. Pur nella consapevolezza che la diagnosi differenziale tra sintomatologia correlata a COVID-19 e sovra-infezione batterica non è affatto semplice, in particolare a domicilio, occorre ricordare che il decorso di COVID-19 è spesso bifasico: una ripresa della febbre dopo defervescenza non deve essere necessariamente interpretata come una sovra-infezione batterica per cui l'utilizzo indiscriminato di antibioticoterapia (azitromicina o antibiotici ad ampio spettro) è generalmente sconsigliato sia per il rischio di eventi avversi che possono complicare il quadro clinico che per l'incremento del rischio di resistenze. Analogamente, l'utilizzo della terapia steroidea a domicilio (desametasone 6 mg in dose unica per un massimo di 10 giorni) è ammesso solo nei pazienti con una saturazione O₂ <94%, sintomatologia febbrile protratta, obiettività polmonare patologica, coloro per i quali diventa prioritario il rapido accesso alle strutture ospedaliere.

Anche la gestione della terapia medica specifica nel paziente ospedalizzato con COVID-19 è sicuramente una delle prove più difficili a cui i clinici sono chiamati nel corso di questa pandemia, non solo per la eterogeneità e la imprevedibilità, a volte fulminea del decorso stesso della malattia, ma

per tutte le implicazioni di salute pubblica, psicologiche, sociali, di relazione che ne derivano. Per questo la disponibilità di un Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2, redatto da SIMIT regione Lombardia e aggiornato il 3 novembre 2020, per quanto basato su poche certezze e molte controversie è fondamentale nel delimitare un perimetro comune di intervento e nello spronare la ricerca a cercare una risposta omogenea alle domande cliniche più impellenti. Siamo affrontando la seconda ondata con una consapevolezza cresciuta e condivisa: la terapia di COVID-19 si fonda sull'armonico utilizzo dei tre aspetti cruciali del nostro intervento (supporto con ossigeno, terapia antivirale, antinfiammatorio/immunomodulante). Mentre in relazione al primo intervento, il supporto con ossigeno, il quadro è adesso più chiaro, segue percorsi descritti e validati, l'interpretazione delle evidenze in merito all'utilizzo degli antivirali e degli antinfiammatori è più complessa per molte ragioni. L'inclusione di un "core set" di *outcomes*, minimo e omogeneo, invocato da OMS per la conduzione degli studi clinici in COVID-19, vale a dire la valutazione integrata della mortalità alla dimissione e a 60 giorni, della progressione clinica e delle dinamiche del "viral burden" in risposta all'intervento sperimentale proposto, è ancora oggi, a distanza di quasi un anno dall'inizio della pandemia, spesso affrontato in modo parziale [1].

Gli studi clinici si svolgono in un contesto di emergenza, vi sono profonde differenze nel disegno dei singoli studi, vi è eterogeneità in termini di severità e durata dei sintomi nella popolazione inclusa e di gestione dello standard of care, vi è spesso la necessità di emendare gli obiettivi primari di importanti studi adattativi, per la rapida, a volte convulsa, a volte prematura, comunicazione di nuove evidenze scientifiche.

Alcuni elementi dell'approccio terapeutico descritto in questo documento meritano in particolare un commento, da un lato perché rappresentano "lo standard of care" di cui non disponevamo nella prima ondata, dall'altro per il continuo sovrappiungere di nuove informazioni. L'indicazione all'utilizzo di eparina a basso peso molecolare nella prevenzione del tromboembolismo venoso è sufficientemente condivisa e già ne apprezziamo l'impatto positivo sulle complicanze nel corso dell'ospedalizzazione, le indicazioni all'utilizzo della terapia antinfiammatoria/anticoagulante e

all'utilizzo di remdesivir sono di più complessa interpretazione.

L'unica terapia farmacologica per al quale ad oggi è stato dimostrato un effetto di riduzione della mortalità è quella corticosteroidica. Nello studio Recovery [2], trial multicentrico, randomizzato, in aperto, 2.104 pazienti sono stati randomizzati a ricevere desametazone (6 mg in unica dose fino a un massimo di 10 giorni) o lo standard of care (4.321). I pazienti arruolati hanno un'età media di 66 anni, il 36% è di genere femminile, il 56% ha almeno una comorbidità maggiore (diabete, cardiopatia, malattia polmonare cronica) Alla randomizzazione il 16% era in ventilazione meccanica/ECMO e il 60% riceveva supporto con ossigeno. La mortalità intraospedaliera, endpoint primario dello studio è risultata elevata ma significativamente ridotta nel gruppo trattato con steroide: 482/2.104 (22,9%) decessi *vs* 1.110/4.321 (25,7%), RR=0,83; 95% CI 0,75-0,93, $p < 0,001$). Il beneficio in termini di mortalità è maggiore nei pazienti in ventilazione meccanica (29,3% *vs* 41,4) e nei pazienti che ricevono supporto con ossigeno (23,3% *vs* 26,2%) mentre non vi è evidenza di beneficio in coloro che non ricevono supporto respiratorio alla randomizzazione (17,8% *vs* 14%). Nel gruppo trattato con desametazone la durata dell'ospedalizzazione è minore (12 *vs* 13 giorni) così come la progressione alla ventilazione meccanica (5,7% *vs* 7,8%). Non vi sono al momento dati sulla valutazione del carico virale di SARS-CoV-2.

Con queste premesse la terapia corticosteroidica diventa parte dello standard of care in tutti i pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 e necessità di ossigeno. Si aprono al contempo, proprio per la drammaticità generale dei dati ottenuti in Recovery, numerose domande sulla possibile composizione della "terapia di rescue" nei numerosi pazienti ospedalizzati che progrediscono nonostante la terapia steroidea e sul corretto "timing" dei successivi passi terapeutici. Qui le incertezze sono enormi (utilizzo di anti IL-1, anti IL-6, plasma iperimmune, ecc.) e il suggerimento, molto opportuno, è quello di includere questi pazienti all'interno di studi clinici randomizzati. Frequentemente tuttavia, lo studio clinico randomizzato non è disponibile o il paziente non è includibile e la decisione spetta ad ogni clinico di fronte al singolo paziente. In questi casi, il nostro comportamento, in attesa di maggiori evidenze scientifiche, è quello di proporre una terapia di re-

scue, precoce, nell'intervallo di 48 ore dal peggioramento della funzionalità respiratoria, che include un potenziamento della terapia steroidea e/o l'associazione di un inibitore di IL-1 sulla base dell'esperienza positiva che abbiamo accumulato. È confortante tuttavia sapere che anche su questo tema delicato nuove evidenze siano all'orizzonte. In novembre FDA ha rilasciato l'autorizzazione per l'uso in emergenza (EUA) di baricitinib, inibitore delle Janus/kinasi (4 mg per via orale fino a un massimo di 14 giorni) in combinazione con remdesivir in pazienti adulti o pediatrici ospedalizzati con polmonite da COVID-19 che richiedano supplementazione d'ossigeno. La decisione si basa sui risultati, non ancora pubblicati, dello studio NIAID ACTT- 2 di confronto tra baricitinib in associazione a remdesivir *vs* remdesivir che sembrerebbero deporre per un recupero clinico più veloce (endpoint primario) e una minor mortalità nel gruppo trattato con la terapia di associazione. Ancora più complessa è l'interpretazione dei dati disponibili sull'antivirale remdesivir, che rende proprio in questi giorni controversa l'indicazione all'utilizzo di un farmaco che fa parte della terapia di prima linea nel paziente ospedalizzato.

In base soprattutto ai dati preliminari dello studio adattativo NIAID ACTT-1 [3], FDA e EMA hanno raccomandato l'autorizzazione all'immissione in commercio di remdesivir per l'uso in emergenza (EUA) strumento regolatorio che facilita l'accesso precoce a farmaci in situazioni di emergenza quali la pandemia da SARS-CoV-2 in corso. La distribuzione del farmaco da parte di AIFA, per pazienti con polmonite da SARS-Cov-2 che necessitano di supplementazione d'ossigeno è efficiente e rapida; il farmaco è generalmente ben tollerato ed è prescrivibile in Italia nel contesto di quello che è, secondo l'opinione dei più, la finestra ideale di collocazione di un antivirale, la fase iniziale, prima che la replicazione virale abbia scatenato la risposta infiammatoria sistemica che è il driver ultimo della progressione clinica e della sopravvivenza: (pazienti con polmonite da COVID-19, durata dei sintomi inferiore a 10 giorni, necessità di supplementazione con ossigeno ma non in ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva). A supporto di questa decisione viene pubblicata ad inizio ottobre l'analisi finale dello studio NIAID ACTT-1 [4] che ha randomizzato, in doppio cieco, 1.062 soggetti con un'età media di 59 anni, di genere femminile nel 34% dei casi. Oltre il

90% dei pazienti inclusi ha una polmonite da COVID-19 severa, oltre il 50% dei soggetti presenta almeno una comorbidità, il 25% dei casi è in ventilazione meccanica invasiva, il 60% ha necessità di supplementazione con ossigeno. L'endpoint primario è il tempo al recupero clinico, definito come il primo giorno in cui il paziente può essere collocato nelle categorie 1, 2 o 3 della scala ordinale a 8 punti (nella sostanza il paziente dimesso o ancora ospedalizzato ma senza necessità di ossigeno o cure mediche specifiche). I pazienti che hanno ricevuto remdesvir (fino a un massimo di 10 giorni, durata precedente dei sintomi 9 giorni) hanno un recupero più veloce rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (10 vs 15 giorni, RR 1,29, 95% CI 1,12-1,49, $p < 0,001$). Il beneficio è maggiore nei soggetti trattati più precocemente rispetto all'inizio dei sintomi ed è indipendente dall'utilizzo di corticosteroidi o idrossiclorochina. Le stime di mortalità, pur numericamente inferiori nei pazienti trattati con remdesvir, non documentano differenze significative rispetto al placebo: a 15 giorni 6,7% vs 11,9%, a 29 giorni 11,4% vs 15,2%. Nessun dato è attualmente disponibile sull'andamento della carica virale nel braccio sperimentale e nel braccio di controllo.

Il 15 ottobre viene resa nota l'analisi ad interim dello studio in aperto *Solidarity*, coordinato da OMS. Lo studio è condotto in 405 ospedali in 30 paesi diversi [5]. Nello studio sono inclusi 11.266 adulti, 2.750 randomizzati a remdesvir, 954 a idrossiclorochina, 1.411 a lopinavir/r, 651 a lopinavir/r + IFN, 1.412 a IFN, e 4.088 a nessun antivirale. Il 35% dei pazienti arruolati ha un'età inferiore ai 50 anni e il 28% non necessita di supplementazione con ossigeno. L'endpoint primario è la valutazione della mortalità intraospedaliera. Nello studio vengono registrati 1.253 decessi con un intervallo di 8 (5-13) giorni dall'ospedalizzazione. La stima di mortalità a 28 giorni è dell'11,8% ed è associata a diversi fattori (6% nei soggetti con età <50 anni, 39% nei soggetti in ventilazione meccanica). Relativamente a remdesvir, l'uso del farmaco non è associato ad alcun beneficio in termini di riduzione della mortalità intraospedaliera (RR=0,95%; 95%CI 0,81-1,11, $p=0,50$, 301/2.743 decessi (11%) active vs 303/2708 (11,2%). Nessun dato è disponibile al momento sulla progressione clinica e sull'andamento della carica virale.

Le linee guida internazionali sull'utilizzo di remdesvir sono in questo momento divise. Il pa-

nel di esperti di NIH e IDSA raccomanda l'utilizzo di remdesvir nei soggetti ospedalizzati in ossigeno terapia; il panel di esperti di OMS sconsiglia l'utilizzo di remdesvir nei pazienti ospedalizzati per COVID-19, indipendentemente dalla gravità della malattia, pur ammettendo la bassa qualità delle evidenze. AIFA, in attesa della rivalutazione globale di EMA, anche sul profilo generale di sicurezza del farmaco, ne consiglia in modo pacato l'utilizzo esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto rischi/benefici.

Il clinico oggi dispone di un antivirale che velocizza il recupero clinico ma non incide sulla mortalità. In questo scenario contraddittorio abbiamo necessità di maggiori e più solide evidenze sugli *outcomes* principali di una patologia così complessa nei meccanismi patogenetici, imprevedibile ed eterogenea nella prognosi. Abbiamo necessità di dati chiari e integrati sugli *outcomes* principali, invocati da OMS, nel valutare l'efficacia e la sicurezza di ogni intervento terapeutico: la mortalità, la progressione clinica e l'andamento della carica virale, elemento che abitualmente utilizziamo nel definire l'efficacia di un antivirale. In questa situazione di grande incertezza e rapida evoluzione delle conoscenze il compito del clinico è quello di muoversi con grande cautela ed equilibrio: evitare la prescrizione di farmaci uniformemente non raccomandati dalle linee guida e non privare un paziente di una possibile opzione terapeutica disponibile quando le evidenze sono incerte o controverse e le linee guida sono contraddittorie.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO Working group on the Clinical Characterization and management of Covid-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research *Lancet Infect Dis.* 2020; 20, e192-97.
- [2] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17: NEJ Moa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Online.
- [3] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020: NEJ Moa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- [4] 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 (19), 1813-1826.
- [5] WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO Solidarity trial results. *Med Rxiv* 2020. 10.15.20209817.

YEARS
YEARS
YEARS



*Sfogliamo l'impossibile
per renderlo possibile.*



GILEAD

Creating Possible