



## **MODELLI DI GESTIONE TERRITORIALE**

**DA PARTE DEL MMG**

**DI CASI SOSPETTI O ACCERTATI DI COVID-19**

# INDICE

|   |                    |
|---|--------------------|
| <b>INTRUDUZIONE GENERALE</b>  | <b>Pag. 2</b>      |
| <del><b>GESTIONE CLINICO TERAPEUTICA AL DOMICILIO DEL PAZIENTE CON SOSPETTA COVID</b></del>   | <del>Pag. 4</del>  |
| <del><b>GESTIONE CLINICO TERAPEUTICA AL DOMICILIO DEL PAZIENTE ACCERTATO COV+</b></del>   | <del>Pag. 7</del>  |
| <b>PROTOCOLLO DI GESTIONE DOMICILIARE DEI PAZIENTI CON DIAGNOSI PREGRESSE IN STATO AVANZATO POTENZIALMENTE AGGRAVABILI DALL'INFEZIONE SARS-CoV2</b> | <b>Pag. 11</b>     |
| <b>ATTIVITÀ DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE DEI PAZIENTI MESSI IN ISOLAMENTO DOMICILIARE</b>  | <b>Pag. 14</b>     |
| <b>SCENARI DI INTERVENTO</b>  | <b>Pag. 15</b>     |
| <b>UTILIZZO DELLA TECNOLOGIA DI PRIMO LIVELLO PER IL MONITORAGGIO</b>   | <b>Pag. 16</b>     |
| <b>Appendice n. 1</b>   |                    |
| <b>DEFINIZIONE DI CONTATTO STRETTO DI SOGGETTO POSITIVO</b>   | <b>Pag. 19</b>     |
| <b>Appendice n. 2</b>   |                    |
| <b>DEFINIZIONE DI PAZIENTE CLINICAMENTE GUARITO</b>   | <b>Pag. 20</b>     |
| <b>Appendice n. 3</b>   |                    |
| <b>RACCOMANDAZIONI PER ISOLAMENTO</b>   | <b>Pag. 21</b>     |
| <b>Appendice n. 4</b>   |                    |
| <b>DPI - TIPOLOGIA MASCHERINE E UTILIZZO</b>  | <b>Pag. 23</b>     |
| <del><b>Appendice n. 5</b></del>  |                    |
| <del><b>CLOROCHINA e IDROSSICLOROCHINA</b></del>  | <del>Pag. 24</del> |
| <b>Appendice n. 6</b>   |                    |
| <b>IDROSSICLOROCHINA NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI ADULTI CON COVID-19</b>   | <b>Pag. 25</b>     |
| <b>Appendice n. 7</b>   |                    |
| <b>LOPINAVIR/RITONAVIR NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI ADULTI CON COVID-19</b>   | <b>Pag. 32</b>     |
| <b>Appendice n. 8</b>   |                    |
| <b>DARUNAVIR/COBICISTAT NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI ADULTI CON COVID-19</b>  | <b>Pag. 35</b>     |
| <b>Appendice n. 9</b>   |                    |
| <b>EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE NEI PAZIENTI ADULTI CON COVID-19</b>   | <b>Pag. 38</b>     |
| <b>Appendice n. 10</b>  |                    |
| <b>SISTEMA DI SORVEGLIANZA E SEGNALAZIONE DI CASI SOSPETTI DI CORONAVIRUS ESECUZIONE TAMPONI</b>  | <b>Pag. 41</b>     |
| <b>Appendice n. 11</b>  |                    |
| <b>SANIFICAZIONE DEGLI STUDI MEDICI</b>   | <b>Pag. 43</b>     |
| <b>Appendice n. 12</b>  |                    |
| <b>AMBULATORI COVID CURE PRIMARIE REGGIO EMILIA</b>   | <b>Pag. 48</b>     |
| <del><b>ALGORITMO DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI SOSPETTI DI COVID-19</b></del>  | <del>Pag. 51</del> |
| <del><b>ALGORITMO DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI ACCERTATI DI COVID-19</b></del>   | <del>Pag. 52</del> |
| <b>CONCLUSIONI</b>  |                    |
| <b>LO SVILUPPO DI UN NUOVO MODELLO DI ASSISTENZA TERRITORIALE DA PARTE DELLA MG "COVID-EXPERIENCE BASED"</b>  | <b>Pag. 48</b>     |
| <del><b>FLOW CHART GESTIONE DOMICILIARE DELLA TERAPIA PRECOCE COVID-19</b></del>  | <del>Pag. 57</del> |

## INTRODUZIONE GENERALE

L'evoluzione della situazione della diffusione della epidemia Covid-19 impone allo stato attuale una maggiore e più approfondita riflessione sulle strategie da utilizzare. Quelle fino ad ora adottate, rischiano di diventare insostenibili nel tempo stante i tassi di crescita della epidemia e la previsione a breve di una grave crisi economica che si manifesterà con importanti riduzioni del PIL e con esso molti sistemi, compreso quello sanitario, vivranno una lunga e pesante crisi che rischia di avviare un pericoloso circuito vizioso regressivo.

Occorre un forte e urgente richiamo all'impellente necessità di rivedere gli attuali modelli di contenimento/controllo dell'epidemia da Coronavirus e della loro gestione, recuperando ora, gli elementi costitutivi della Cure Primarie e della Medicina Generale: prossimità e pro-attività per modificare l'attuale paradigma assistenziale, troppo centrato su una prospettiva specialistica e ospedale-centrica e rendendolo più sostenibile. È necessario dunque definire un "approccio territoriale" nella gestione della patologia da SARS-Cov-2, individuando i criteri di una presa in carico domiciliare/territoriale, possibile per quei casi Stage 1 (Early Infection) e Stage II (Pulmonary Phase), dove:

- un uso ragionato delle recenti evidenze in ambito terapeutico anche con farmaci già patrimonio del bagaglio terapeutico dei MMG (es.: idrossiclorochina) e di quelli più innovativi che consentono una gestione domiciliare dei casi;
- un innovativo processo di presa in carico e monitoraggio anche da remoto con l'uso del digitale e della ITC;
- una ri-organizzazione della MG (visite su appuntamento, associazionismo, formazione, preparazione e riqualificazione del personale di studio, USCA, ecc.);

rendono questo diverso approccio ai pazienti sospetti, sospetti - paucisintomatici (early/mild symptomatic) – sospetto sintomatico e/o probabile (cfr Documento SIMIT condiviso da Fimmg e Simg 27/03/2020, disponibile al termine del testo) e i dimessi, anche con l'intervento delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale, in caso di eccessiva latenza o in attesa dell'arrivo del 118, avviare il trattamento più appropriato. Per la realizzazione di questo obiettivo sarà fondamentale avere a disposizione un protocollo terapeutico con disponibilità di farmaci appropriati anche sul territorio da dispensare ai soggetti posti in isolamento domiciliare, tenuto conto delle indicazioni dell' AIFA, unitamente alla creazione di un sistema di Sorveglianza e Segnalazione dei casi sospetti di Covid-19 e una appropriata gestione della esecuzione dei tamponi, che se correttamente utilizzato potrà essere un potente strumento di prevenzione collettiva e di controllo della diffusione della malattia, (Appendice n. 10) che ci accompagnerà probabilmente per lungo tempo o almeno fino alla introduzione di uno specifico vaccino.

Nel percorso gestionale del trattamento dei pazienti domiciliari sarà inoltre strategico e rilevante sviluppare il ruolo delle USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale) di cui al DPCM 9 marzo 2020, o di altre Unità Professionali della medicina generale, ove territorialmente previste, fortemente integrate con il MMG sul versante della visita domiciliare e il monitoraggio nonché di prolungamento/rafforzamento della funzione assistenziale territoriale della Medicina Generale, anche con la introduzione e l'utilizzo degli strumenti digitali e della ICT (telefono, APP, applicazione

web, video sorveglianza, PHD, ecc.) che consentano di attuare un modello di “reperibilità a distanza” per potenziare le funzioni di MMG e USCA (vedi appendice n. 12).

Tra le varie iniziative presenti a livello nazionale, vedasi l’esperienza di Reggio Emilia, che ha attivato ambulatori territoriali di Medicina Generale, definiti Ambulatori Covid Cure Primarie. (vedi appendice n. 13).

Ciò potrà anche risolvere quelle condizioni dove, la carenza e la necessità di allocare con appropriatezza le adeguate attrezzature DPI, secondo protocolli di sicurezza e protezione, non consentano una dotazione estesa a tutti gli operatori, limitando, a motivo di questa scarsità, gli accessi domiciliari. Funzione questa ultima in grado di rafforzare una prossimità assoluta, direttamente al letto del malato e all’interno del suo domicilio, in un innovativo modello di assistenza domiciliare, efficace anche in contesti futuri dove non si dovrà più gestire l’emergenza di una epidemia nell’ordinario, ma la salute complessiva dei cittadini comprese le fasi della cronicità.

E’ del tutto evidente che una organizzazione così complessa e capillare non può essere improvvisata o lasciata ad una eccessiva variabilità. Certamente andrà creato un meccanismo che sappia raccogliere le esigenze territoriali e tenere conto delle differenze geografiche, ma una situazione di questo tipo, con questo andamento nelle sue dinamiche epidemiologiche, richiede un robusto **Piano Nazionale** che sappia coordinare gli interventi in maniera efficace, evitando che iniziative eccessivamente localistiche e non coordinate, possano compromettere i grandi sforzi e sacrifici che tutta la Comunità Nazionale ai vari livelli sta compiendo. Da ultimo poi occorrerà considerare che gli investimenti realizzati in questo periodo non dovranno essere dispersi o fini a se stessi, ma avere una utilità prospettica, in grado di costruire un sistema di cure innovativo per la fase del dopo-Coronavirus. Una grande occasione per realizzare un radicale e profondo cambiamento della Medicina Generale che dotata di strumenti adeguati, reali possibilità di gestione e monitoraggio capillare sarà in grado di rafforzare e migliorare prossimità e iniziativa dei professionisti, direttamente al letto del malato e all’interno del suo domicilio. Un innovativo modello di assistenza, che sappia contribuire a sviluppare una maggiore coesione sociale e di ripresa economica. Efficace anche in contesti futuri dove non si dovrà più gestire l’emergenza di una epidemia nell’ordinario, ma la salute dei cittadini comprese le fasi di cronicità.

Per sostenere il Medico di Medicina Generale, coinvolto in modo repentino in un percorso così innovativo ed impegnativo, questo Documento non può che prevedere un aggiornamento costante, anche quotidiano se necessario, dei suoi contenuti.

## **PROTOCOLLO DI GESTIONE DOMICILIARE DEI PAZIENTI CON DIAGNOSI PREGRESSE IN STATO AVANZATO POTENZIALMENTE AGGRAVABILI DALL'INFEZIONE SARS-CoV2**

*(Fonte: COVID-19 Ora o mai più - Quadri clinici, monitoraggio clinico e possibilità terapeutiche territoriali – A cura di: Dott.ssa Maria Ajmone Marsan, Dott.ssa Camilla Benedetti)*

APPROCCIO BASE DI COMFORT-CARE E PALLIAZIONE DEI SINTOMI PER MMG/CA/USCA

### CONTESTO

Questo protocollo vuole essere un supporto ai colleghi nella gestione territoriale dei pazienti affetti da SARS-CoV2 con condizioni di base già fortemente compresse (comorbidità di malattie cronico-degenerative in stato avanzato, stato di malnutrizione, allettamento, demenza avanzata etc.). In questi pazienti, dalla prognosi già complessa, alla quale si potrebbe aggiungere l'infezione da SARS-CoV2 e nella sua forma più seria con scarsissime possibilità di ripresa: dobbiamo quindi prepararci perché sarà necessario accompagnarli nel migliore dei modi nel proprio domicilio. Con la complicazione della distanza e del dover applicare le dovute cautele di protezione e sicurezza. La proposta di gestire nel proprio domicilio e quindi di non ricoverare questi pazienti deve essere guidata, ora più che mai, da un criterio misto, etico e prognostico (valutabile con agevoli ma specifici indicatori clinici <https://eprognosis.ucsf.edu/calculators/index.php>), che valorizzi la cura dell'individuo specifico e nel contempo salvaguardi la tutela delle limitate risorse per la collettività. Quest'ultimo aspetto è particolarmente pesante e dilemmatico, non esisterà protocollo che ci sollevi ogni dubbio o che sosterrà pienamente ogni scelta che faremo (o che abbiamo già fatto), ora più di sempre chiediamo a tutti noi di gestire la grande responsabilità professionale ed umana

dell'accompagnamento domiciliare alla morte, di quei pazienti con diagnosi pregresse in stato avanzato che dovessero aggravarsi nei prossimi giorni e settimane, anche a causa del SARS-CoV2. E lo faremo perché questi pazienti beneficeranno maggiormente di un approccio di comfort-care e di palliazione dei sintomi al proprio domicilio che non di un setting intensivo.

Riteniamo importante, prima di qualsiasi approccio palliativo, prepararsi e preparare all'emergenza con tutta la rete socio - sanitaria che deve essere coinvolta in primis il servizio di Cure Palliative territoriali.

### SINTOMI PRINCIPALI E LORO SOLLIEVO

I pazienti con polmonite da SARS-CoV2 presentano principalmente 4 sintomi che possono richiedere un intervento di medicina palliativa:

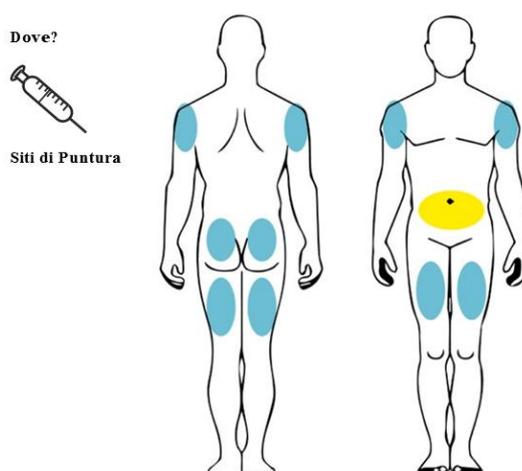
1. dispnea
2. delirium
3. rantolo terminale
4. sedazione palliativa in agitazione psicomotoria e/o angoscia pre-morte

### VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Tutte le terapie proposte possono essere somministrate sia per via endovenosa che per via sottocutanea o intramuscolare tranne l'aloferidolo, che può essere somministrato solo sottocute o intramuscolo.

La gestione sottocute può essere attuata in due modi: tramite iniezioni utilizzando ago da insulina o posizionando un'agocannula (azzurra o gialla) che può essere lasciata in sede per 7 giorni ed essere utilizzata sia per infusione continuativa sia per boli

Le sedi adeguate per il posizionamento degli accessi sottocutanei sono i seguenti:



Addome e cosce sono siti in grado di ricevere un'idratazione lenta (500 ml di sol fisiologica/die per sito)

A DOMICILIO: nell'impossibilità di avere personale infermieristico a domicilio la terapia consigliata verrà somministrata dal care giver tramite ripetute iniezioni sottocutanee cui potrà essere addestrato mediante telefono o se possibile telemedicina.

**TABELLA 3**

| <b>SOLLIEVO DOMICILIARE DAI SINTOMI PIU' COMUNI</b>   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Sintomo</b>  | <b>Valutazione</b>   | <b>Terapia</b>  |
| <p>Dispnea Incoercibile</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agitazione psicomotoria</li> <li>- Attivazione muscoli accessori</li> <li>- Tachipnea</li> <li>- Tirage</li> </ul> | <p>Parametri: SO<sub>2</sub> &lt; 90% in 2 aria/ambiente</p> <p>Valutazione soggettiva o Scala Numerica Verbale da 0 a 10</p>  | <p>Boli sottocute o IM con Morfina 5 mg (½ fiala da 10 mg di morfina cloridrato) aumentabile a 10 mg ogni 3-4 ore se ricompare il sintomo</p> <p>Copertura antiemetica con Metoclopramide 10mg (Plasil) 1 fiala sottocute o intramuscolo ogni 6-8 ore</p> <p>Se inefficace e permane agitazione e dispnea: Delorazepam 5mg (EN) 1 fiala sottocute o intramuscolo ogni 6-8 ore</p> |
| Delirium  | Valutare stato di idratazione ed eventuale tossicità da farmaci (in caso del 50% i dosaggi di oppiacei se in corso ma NON SOSPENDERLI).  | <p>Aloperidolo 5 mg/2ml 1 fiala sottocute o intramuscolo ogni 6-8 ore</p> <p>Promazina (Talofen) 50 mg/2 ml 1 fiala intramuscolo ogni 8 ore</p>   |
| Rantolo Pre-Morte   | <p>Non appena un gorgoglio tracheale sia udibile somministrare (previene la formazione di ulteriori secrezioni)</p> <p>Educazione del care giver a posizionare su un fianco il paziente.</p> | <p>Scopolamina (Buscopan) 20 mg/ml 1 fiala sottocute o intramuscolo ogni 4 ore</p> <p>Scopolamina 1.5mg cerotti (Scopoderm cerotti3) Un cerotto applicato sotto il lobo dell'orecchio bilateralmente da cambiare ogni 24 ore</p> <p>Desametasone (Soldesam) 8mg/2ml 1 fiala ogni 4-6 ore</p> <p>Furosemide (Lasix) 20mg 1 fiala ogni 4-6 ore</p>                                  |
| <p>Sedazione Sintomo Refrattario</p> <p>Se i sintomi (dispnea, angoscia, delirium) NON sono controllati dalle</p>   | <p>Il grado di sedazione può essere misurato secondo la scala di Rudkin:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sveglia orientato</li> <li>2. Sonno lieve ma risvegliabile</li> </ol> | <p>Delorazepam (EN) 5 mg 1-2 fiala sottocute o intramuscolo ogni 8-12 ore</p> <p>Diazepam 10 mg</p>   |

|   |   |  |
|---|---|--|
| terapie precedenti e risultano insopportabili per il pz e/o causano sofferenza e agonia | 3. Occhi chiusi ma risvegliabile alla chiamata<br>4. Occhi chiusi ma risvegliabile a stimolo tattile<br>5. Occhi chiusi non risvegliabile a stimolo tattile | 1-2 fiale intramuscolo o sottocute ogni 6-8 ore<br><br>Clorpromazina (Largactil) 50 mg/2 ml<br>1 fiala intramuscolo ogni 8 ore |
| * Non sempre disponibile nelle farmacie   |   |  |

Alcuni farmaci è bene che siano prescritti in anticipo in modo tale che qualsiasi operatore/familiare li abbia al bisogno.

## **ATTIVITÀ DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE A FAVORE DEI PAZIENTI MESSI IN ISOLAMENTO DOMICILIARE**

Ai pazienti nelle condizioni di contatti o pazienti affetti da COVID-19 in isolamento domiciliare, l'attività del MMG, in collaborazione con le Unità specificamente predisposte a seconda del territorio (es. USCA), deve essere indirizzata su vari livelli: a) verifica telefonica delle condizioni abitative, presenza di conviventi in condizioni di fragilità ad alto rischio in caso di infezione da SARS-CoV2, che vanno possibilmente spostati in altra situazione logistica più sicura (eventuale seconda casa con caregiver disponibile, albergo, casa alloggio) mantenendo la continuità assistenziale; b) monitoraggio clinico quotidiano del contatto/paziente da COVID-19. Secondo la Tabella n. 1 e 2.

### Isolamento domiciliare

1. Messa in Isolamento in base alla Tipologia di Contatto:
  - Contatti Stretti di Caso (Appendice n. 1)
  - Contatti asintomatici
  - Contatti Paucisintomatici
  - Pazienti dimessi da Ospedale clinicamente guariti ma ancora Positivi

1. L'isolamento fiduciario di casi di COVID-19 e di contatti è una misura di salute pubblica molto importante che viene effettuata per evitare l'insorgenza di ulteriori casi secondari dovuti a trasmissione del virus SARSCoV-2 e per evitare di sovraccaricare il sistema ospedaliero. Consigli per l'Isolamento Appendice n. 3. (DPCM 1 marzo 2020 articolo 3 <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/01/20A01381/sg> ).

2. I soggetti che vanno messi in isolamento domiciliare per 14 giorni e vanno monitorati al domicilio (o in struttura individuata dalla Regione, in caso di domicilio inadeguato) sono:

- a. Contatti stretti di caso (secondo la definizione C.M. 6360 del 27/2. Vedi Appendice n. 1.
- b. Contatti asintomatici, (non è necessario effettuare il tampone): isolamento fino a 14 giorni dall'ultimo contatto con il caso e sorveglianza sindromica. Seguire le indicazioni e le procedure locali. Comunque va misurata ed annotata la temperatura corporea ed il numero gli atti respiratori 2 volte al giorno. Se disponibile usare un pulsossimetro digitale annotando saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca.

- c. Contatti paucisintomatici TAMPONE NEGATIVO (sindrome simil influenzale): isolamento fino a 14 giorni dall'ultimo contatto con il caso. Seguire le indicazioni e le procedure locali. Comunque va misurata ed annotata la temperatura corporea ed il numero gli atti respiratori 2 volte al giorno. Se disponibile, usare un pulsossimetro digitale annotando saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca.
- d. Contatti paucisintomatici con TAMPONE POSITIVO (sindrome simil influenzale: febbre, tosse stizzosa, cefalea, diarrea, alterazione di gusto ed olfatto, crampi muscolari, dolori addominali, mal di gola, congiuntivite): isolamento fino a negativizzazione del tampone e scomparsa dei sintomi; Particolare attenzione va posta nei soggetti obesi, ipertesi, diabetici, con patologie croniche, soprattutto uomini anziani). Seguire le indicazioni e le procedure locali. Comunque va misurata ed annotata la temperatura corporea ed il numero gli atti respiratori 2 volte al giorno. Se disponibile, usare un pulsossimetro digitale annotando saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca.
- e. Pazienti che vengono dimessi dall'ospedale clinicamente guariti, ancora COVID-19 positivi. Seguire le indicazioni e procedure locali. Comunque va misurata ed annotata la temperatura corporea ed il numero gli atti respiratori 2 volte al giorno. Se disponibile, usare un pulsossimetro digitale annotando saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca.

## SCENARI DI INTERVENTO

- a. Il contatto (paziente) si rivolge direttamente al MMG  
in questo caso, il MMG avverte l'operatore di sanità pubblica e lo notifica ai servizi di sanità territoriale per gli adempimenti previsti. Nei casi che ritiene opportuno si collega con le Unità specificamente predisposte a seconda del territorio (vedi USCA), per gli eventuali interventi domiciliari.
- b. Al MMG viene notificato per iscritto anche attraverso mail dall'operatore di sanità pubblica e dai servizi sanitari territoriali, sulla necessità di avviare la sorveglianza sanitaria e l'isolamento fiduciario, sia in caso di semplici Contatti che di Pazienti positivi per COVID-19 asintomatico/paucisintomatico per monitorare la situazione clinica secondo le procedure in Tabella n. 1 e 2 fino alla negativizzazione del tampone e risoluzione dei sintomi.
- c. Al MMG viene notificato per iscritto anche attraverso mail, dall'operatore di sanità pubblica e dai servizi sanitari territoriali di prendere in carico l'assistito clinicamente guarito da COVID-19, sulla base della negativizzazione del tampone su due campioni consecutivi e sulla base della scomparsa dei sintomi oltre ad una valutazione circa la normalizzazione dei parametri ossimetrici e, se disponibile delle indagini diagnostiche radiologiche disponibili. Vedi Tabella n.2.

A tutti i pazienti, se lavoratori dipendenti, redige ed invia certificato di assenza dal lavoro per sorveglianza sanitaria (certificato INPS codice v 29.0) dopo aver ricevuto un provvedimento protocollato della igiene pubblica antecedente al certificato con data inizio e data fine.

## UTILIZZO DELLA TECNOLOGIA DI PRIMO LIVELLO PER IL MONITORAGGIO

La necessità di monitorare casi (cfr Documento SIMIT condiviso da Fimmg e Simg 27/03/2020):

- a. sospetti in isolamento
- b. sintomatici/paucisintomatici (early/mild symptomatic) con indici respiratori non critici (saturazione 95 - 90% AA)
- c. dimessi

anche attraverso una reperibilità a distanza dei medici per tutta la giornata anche con l'ausilio del personale di studio (DPCM 8/04/2020 n. 23), consente di indicare una serie di strumenti tecnologici innovativi in grado di agevolare e potenziare la funzione di presa in carico del paziente da parte del MMG. In questo modo si evita di congestionare altri livelli di assistenza, realizzando una nuova strategia assistenziale la cui collocazione ideale per appropriatezza, efficienza ed efficacia, è nel *setting* della Medicina Generale, agendo con sicurezza e protezione degli operatori. Questo consente di mettere in atto modalità assistenziali innovative di monitoraggio anche in remoto per l'acquisizione di tutte le informazioni necessarie, migliorando il processo di presa in carico e la relazione di cura e di accompagnamento domiciliare nei casi selezionati e in ultima analisi la disponibilità complessiva del MMG e della sua organizzazione. Il sistema consente inoltre la condivisione con gli altri attori del sistema (es. USCA, CA, ecc.), che possono utilizzare le informazioni contenute al fine di orientare le loro attività e tutelare la sicurezza e la protezione degli operatori che, se non dotati di adeguati DPI (Appendice n. 4), non possono accedere alla visita domiciliare, ma non per questo interrompere il processo assistenziale.

Va dunque ingegnerizzato un sistema complessivo che consenta l'utilizzo di:

- **Telefono**, sms wapp, servizi web-based o altra messaggistica/comunicazione come via preferenziale di contatto con il paziente, alternativa alla presenza fisica del paziente in studio.
- **APP** specifiche (APP organizer GDPR compliant), per consentire anche in remoto la esecuzione di richieste di farmaci, valutazione/invio referti, ricette, appuntamenti o alcune più specifiche, in grado di registrare e conservare i principali parametri vitali (frequenza cardiaca, respiratoria, saturazione, temperatura, ecc.)
- **VIDEO-CONSULTO** sia per valutare le condizioni dei pazienti a domicilio, ma anche con lo specialista di riferimento (video-consulenza specialistica) facilitando l'accesso ai cittadini alla consulenza specialistica e al miglioramento della appropriatezza clinic-terapeutica, per la possibilità del confronto diretto con gli specialisti.
- **APPLICAZIONI** per gestire comunicazione con i pazienti e la fruizione/compilazione di questionari di autovalutazione e automonitoraggio, anche web-based, o più specifiche per il MMG come supporto all'orientamento nei vari percorsi di valutazione e triage.
- **DEVICE** per il monitoraggio/valutazione anche a domicilio di specifiche condizioni (ECG In-cardio, Triage Ecogx polmonare, saturimetria digitale, ecc.)
- **SOFTWARE** per l'invio telematico di prescrizioni farmaci ed esami e certificazioni tramite mail e sistemi GDPR compliant.

I Pazienti eleggibili a questo servizio di assistenza domiciliare con monitoraggio a distanza, anche con l'utilizzo del personale di studio, ove appropriato, possono essere stratificati come segue:

- **contatti telefonici:** pazienti con sintomi lievi (esordio <4 giorni) in assenza di fattori di rischio
- **video-call/video-consulto** (es. whatsapp, skype google-meet, piattaforme dedicate, ecc.): sintomi lievi esordio >4 giorni in assenza di fattori di rischio oppure sintomi lievi esordio <4 giorni in presenza di fattori di rischio
- **piattaforme, APP, devices** per il monitoraggio dei parametri vitali con operatore attivo/passivo: tutti i pazienti domiciliare:
  - saturazione - pressione arteriosa - temperatura corporea - frequenza respiratoria
  - dispositivi wearables
  - Esecuzione ECG In-Cardio (controllo QT)
- **triage ecogx polmonare a domicilio con operatore esperto:** per diagnosi precoce degli infiltrati polmonari e monitoraggio nel tempo delle variazioni del quadro clinico polmonare anche in teleconsulto.

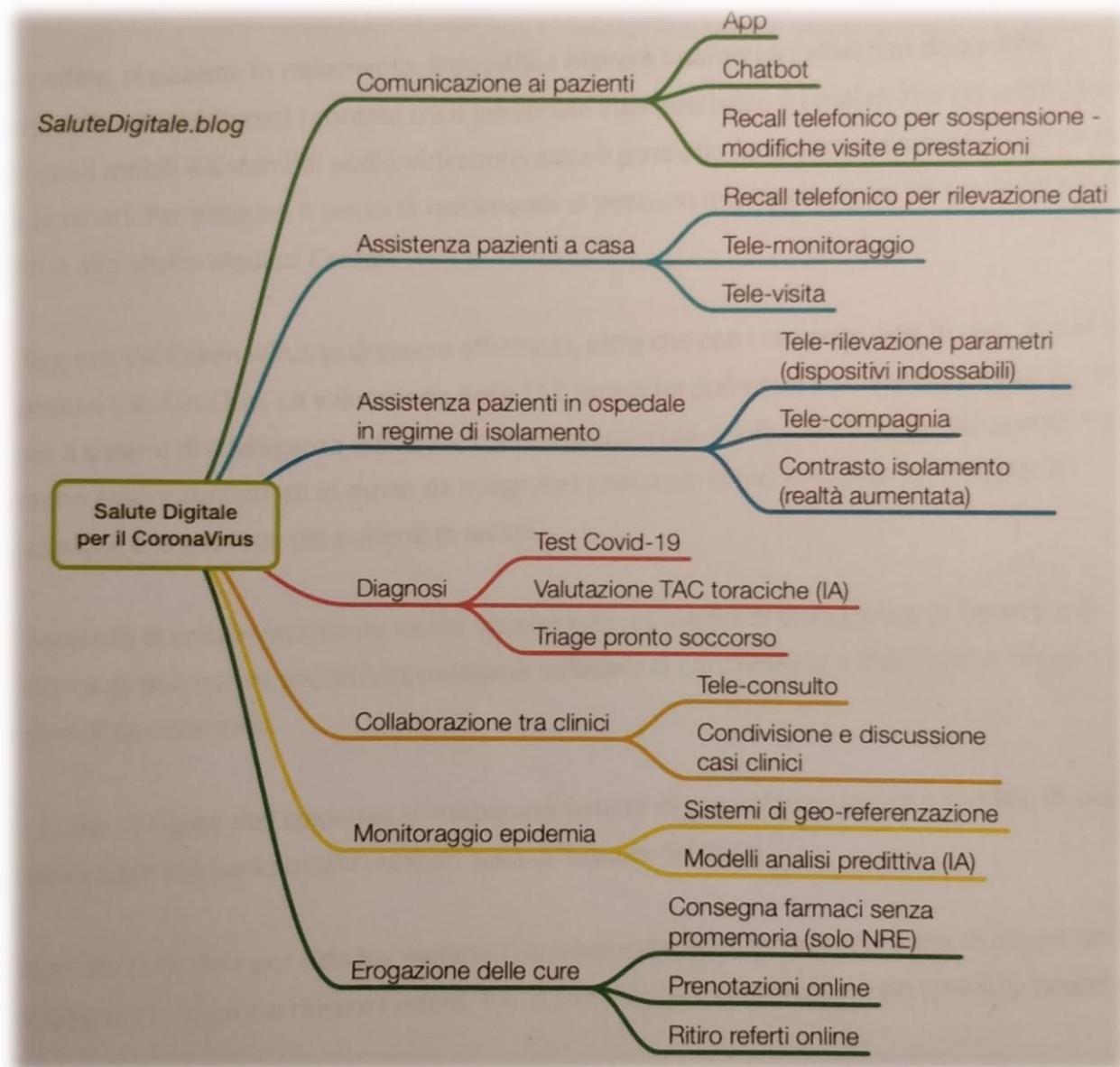
L'uso delle piattaforme può avvenire attraverso l'imputazione da parte di operatore attivo/passivo o l'utilizzo di dispositivi wi-fi collegati con piattaforme e/o applicazioni direttamente consultabili del MMG e/o personale di studio appositamente preparato e da tutti gli altri professionisti che sono coinvolti nel programma di assistenza domiciliare. in grado di fornire una cronologia delle registrazioni.

Al fine di ottimizzare l'utilizzo dei dispositivi e rendere sostenibile il sistema, potranno essere individuati appropriati livelli di intensità di monitoraggio con dispositivi consegnati direttamente al soggetto in assistenza domiciliare, i suoi familiari (operatore attivo) o con operatori dedicati a seconda della stadiazione della malattia e del contesto socio-assistenziale del soggetto che verificano ed eseguono domiciliarmente il monitoraggio (operatore passivo).

Anche per gli operatori, poi, sarà opportuno rendere accessibile un servizio di Web-coaching per il supporto psicologico dello stress nelle fasi di gestione della emergenza.

L'insieme di queste modalità «avanzate», concretizza la possibilità di realizzare una reperibilità a distanza anche con l'ausilio del personale di studio per 12 ore del medico, che incrementa la disponibilità della medicina generale e rassicura i pazienti e governa le richieste di visite, in particolare in un momento di gestione di situazioni epidemiche o di percezione di un pericolo sanitario, ma anche nella gestione del paziente cronico. Rappresentano non solo uno strumento di orientamento del percorso assistenziale in grado di acquisire adeguate informazioni cliniche essenziali ed utili ad una stadiazione del caso e ad un intervento mirato, ma anche un intervento psico-sociale per visite autogestite dal paziente a rischio, realizzando un percorso di accompagnamento di **domiciliarità di iniziativa** in una condizione di crisi epidemica come l'attuale di sicurezza degli operatori utilizzabile anche nel quadro futuro della gestione delle cronicità. Gli strumenti attivati e messi a disposizione (ITC, WEB, Applicazioni, video-call, invio telematico, ecografie, ecc.) sviluppano e integrano le potenzialità della Medicina Generale, aumentandone la disponibilità operativa, integrando la funzione del MG e della sua organizzazione all'interno del più ampio sistema delle cure, configurandola MG come "nodo" di prossimità per tutti i cittadini che si

rivolgono allo studio medico, utile non solo nella attuale contingenza epidemiologica, ma applicabile a modelli assistenziali futuri di gestione della cronicità.



**Contributo della Salute Digitale alla gestione dell'emergenza Corona Virus**  
da SaluteDigitale.blog 13/03/2020- Massimo Mangia

## **Appendice n. 1**

### **DEFINIZIONE DI CONTATTO STRETTO DI SOGGETTO POSITIVO**

Contatti stretti di caso (secondo la definizione C.M. 6360 del 27/2): il contatto stretto di un caso è definito come:

- una persona che vive nella stessa casa di un caso di COVID-19;
- una persona che ha avuto un contatto fisico diretto con un caso di COVID-19 (per esempio la stretta di mano);
- una persona che ha avuto un contatto diretto non protetto con le secrezioni di un caso di COVID-19 (ad esempio toccare a mani nude fazzoletti di carta usati);
- una persona che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso di COVID-19, a distanza minore di 2 metri e di durata maggiore a 15 minuti;
- una persona che si è trovata in un ambiente chiuso (ad esempio aula, sala riunioni, sala d'attesa dell'ospedale) con un caso di COVID-19 per almeno 15 minuti, a distanza minore di 2 metri;
- un operatore sanitario od altra persona che fornisce assistenza diretta ad un caso di COVID-19 oppure personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni di un caso di COVID-19 senza l'impiego dei DPI raccomandati ed idonei alla situazione in cui si verifica l'assistenza ad esempio presenza di aerosol, secrezioni, fluidi corporei, paziente cosciente od in stato di incoscienza o mediante l'utilizzo di DPI non idonei;
- una persona che abbia viaggiato seduta in aereo nei due posti adiacenti, in qualsiasi direzione, di un caso di COVID-19, i compagni di viaggio o le persone addette all'assistenza e i membri dell'equipaggio addetti alla sezione dell'aereo dove il caso indice era seduto (qualora il caso indice abbia una sintomatologia grave od abbia effettuato spostamenti all'interno dell'aereo, determinando una maggiore esposizione dei passeggeri, considerare come contatti stretti tutti i passeggeri seduti nella stessa sezione dell'aereo o in tutto l'aereo).

Il collegamento epidemiologico può essere avvenuto entro un periodo di 14 giorni prima dell'insorgenza della malattia nel caso in esame.

## Appendice n. 2

### DEFINIZIONE DI PAZIENTE CLINICAMENTE GUARITO

(Min. della Salute CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ SESSIONE III Documento 28 febbraio 2020)

Paziente che dopo essere stato sintomatico può essere considerato guarito da Covid-19

- Paziente clinicamente guarito: Si definisce clinicamente guarito da Covid-19 un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche (febbre, rinite, tosse, mal di gola, eventualmente dispnea e, nei casi più gravi, polmonite con insufficienza respiratoria) associate all'infezione virologicamente documentata da SARS-CoV-2, diventa asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2.
- Paziente guarito: Si definisce clinicamente guarito da Covid-19 colui il quale risolve i sintomi dell'infezione da Covid-19 e che risulta negativo in due test consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall'altro, per la ricerca di SARS-CoV-2 (v. infra).
- Paziente con "clearance (eliminazione)" del virus SARS-CoV-2: La definizione di "clearance" del virus indica la scomparsa di RNA del SARS-CoV-2 rilevabile nei fluidi corporei, sia in persone che hanno avuto segni e sintomi di malattia, sia in persone in fase asintomatica senza segni di malattia. Tale eliminazione solitamente si accompagna alla comparsa di anticorpi specifici di tipo IgG per il virus SARS-CoV-2 prodotti dall'organismo.

### Appendice n. 3

#### RACCOMANDAZIONI PER ISOLAMENTO

Misure di prevenzione da adottare in isolamento domiciliare (Estratto da art.3 DPCM 01/03/2020)

- La persona sottoposta ad isolamento domiciliare deve rimanere in una stanza dedicata e dotata di buona ventilazione possibilmente servita da bagno dedicato, dormire da solo/a, e limitare al massimo i movimenti in altri spazi della casa dove vi siano altre persone.
- Se disponibile un solo bagno, dopo l'uso pulire con prodotti a base di cloro (candeggina) alla concentrazione di 0,5 % di cloro attivo oppure con alcol 70%.
- È opportuno che il/i locali che ospitano il soggetto in isolamento domiciliare siano regolarmente arieggiati per garantire un adeguato ricambio d'aria.
- In presenza di altre persone, deve essere mantenuta una distanza di almeno un metro e deve essere assolutamente evitato ogni contatto diretto (compresi strette di mano, baci e abbracci).
- Deve essere evitato il contatto diretto anche con altre persone sottoposte ad isolamento domiciliare.
- Un'eccezione può essere fatta per una madre che allatta. La madre dovrebbe indossare una mascherina chirurgica ed eseguire un'igiene accurata delle mani prima di entrare in stretto contatto con il bambino.
- Evitare ogni possibile via di esposizione attraverso oggetti condivisi inclusi asciugamani, salviette o lenzuola, piatti, bicchieri, posate, etc). Gli oggetti da cucina andranno lavati con attenzione con normale sapone.
- Vi è il divieto di spostamenti o viaggio.
- Obbligo di rimanere raggiungibile per le attività di sorveglianza.
- Se il soggetto in isolamento è asintomatico, non può ricevere visite fino ad esaurimento dei 14 giorni di isolamento.
- Se il soggetto in isolamento ha sintomi di infezione delle vie respiratorie quando si sposta dalla sua camera deve usare la mascherina chirurgica, e praticare misure di igiene respiratoria: - coprire naso e bocca usando fazzoletti quando starnutisce o tossisce
- i fazzoletti dovrebbero essere preferenzialmente di carta e dovrebbero essere eliminati in un doppio sacco impermeabile posto in una pattumiera chiusa che non preveda contatto con le mani per la sua apertura (es. apertura a pedale).
- Se i fazzoletti sono di stoffa, devono essere maneggiati con guanti e lavati in lavatrice a 60-90° usando comune detersivo. Dopo l'uso del fazzoletto le mani devono essere immediatamente lavate con acqua e sapone accuratamente per 40 secondi o frizionate con prodotto idro-alcolico.
- Tossire nel gomito.
- Le persone che assistono il soggetto, devono indossare mascherina chirurgica (quest'ultima non dovrebbe essere toccata durante l'utilizzo e dovrebbe essere cambiata se umida o danneggiata). Le mascherine non possono essere riutilizzate ma debbono essere eliminate in un doppio sacco impermeabile posto in pattumiera chiusa con apertura a pedale.
- I conviventi e le persone che forniscono assistenza devono evitare il contatto diretto con il soggetto in isolamento il più possibile. Se l'assistenza prevede contatto con

secrezioni respiratorie, feci o urine è necessario l'utilizzo dei guanti che devono essere poi eliminati con cura in un doppio sacco impermeabile in pattumiera chiusa con apertura a pedale, seguito dal lavaggio delle mani. I guanti non possono essere riutilizzati.

- Almeno una volta al giorno, o più, le superfici dei locali utilizzati dal soggetto in isolamento devono essere polite con prodotti detergenti e successivamente disinfettate con prodotti a base di cloro (candeggina) alla concentrazione di 0,5 % di cloro attivo oppure con alcol 70%) con particolare attenzione a tutte le superfici toccate di frequente.
- Chi effettua la pulizia deve indossare un camice monouso (o un grembiule dedicato) e guanti monouso; se vengono usati guanti domestici in gomma spessa riutilizzabili, questi devono essere disinfettati dopo l'uso (lavaggio con acqua e detergente seguito con disinfezione di tutte le parti, con prodotti a base di cloro (candeggina) alla concentrazione di 0,5 % di cloro attivo oppure con alcol 70%).
- La persona che si occupa della rimozione della biancheria e degli effetti lettereci del soggetto in isolamento deve indossare la mascherina chirurgica e i guanti. La biancheria deve essere collocata in un sacco separato e gestita separatamente da quella del resto della famiglia o comunità e può essere lavata in lavatrice a 60° per almeno trenta minuti o a tempi più brevi per temperature superiori usando comune detersivo.
- I rifiuti prodotti dal soggetto in isolamento o dall'assistenza a lui/lei prestata devono essere smaltiti in un doppio sacchetto di plastica che verrà chiuso e disposto in pattumiera chiusa (raccolta INDIFFERENZIATA).
- Sebbene al momento non esistano prove che dimostrino che animali come cani o gatti possano essere una fonte di infezione per l'uomo, a scopo puramente precauzionale, si suggerisce alle persone contagiate da SARS-Co V-2 di limitare il contatto con gli animali, analogamente a quanto si fa con le altre persone del nucleo familiare, evitando, ad esempio baci o condivisione del cibo.
- I prodotti a base di cloro (ipoclorito di sodio) vengono venduti come candeggina (varechina) a una concentrazione variabile. Se è al 5% di contenuto di cloro, la soluzione al 0,5% corrisponde a un litro di candeggina e 9 litri di acqua. Se è al 10% corrisponde a un litro di candeggina e 20 litri di acqua.

## Appendice n. 4

### DPI

#### TIPOLOGIA MASCHERINE E UTILIZZO



Mascherina chirurgica



FFP2 senza valvola  
(ce ne sono anche con valvola)



FFP3 con valvola  
(ce ne sono anche senza valvola)

La maschera con valvola viene utilizzata dall'operatore che la deve tenere per parecchie ore, perché favorisce la respirazione.

La valvola diffonde l'esalazione dell'operatore, che può essere limitata sovrapponendo alla FFP2/FFP3 con valvola una mascherina chirurgica.

FFP2 e FFP3 devono essere utilizzate dagli operatori; la mascherina chirurgica deve essere indossata dal paziente.

Standard minimo in ambulatorio anche per pazienti non sospetti: FFP2, guanti, camice, calzari, visiera; per il paziente: maschera chirurgica.

Standard minimo per visita domiciliare a pazienti Covid positivi o sospetti: FFP2, doppio guanto, tuta in tnt con cappuccio, calzari, calzari, visiera; la vestizione deve essere assistita da altro operatore; per il paziente: maschera chirurgica.

| Tipo presidio          | Capacità di filtro (rimozione percentuale delle particelle di diametro uguale o superiore a 0,3 micron) |
|------------------------|---|
| FFP1                   | 80%   |
| FFP2                   | 94%   |
| N95                    | 95%   |
| FFP3                   | 99,95%  |
| N100                   | 99,97%  |
| mascherine chirurgiche | non proteggono chi le indossa, proteggono gli altri dalle esalazioni di chi le indossa                  |

INTERNATIONAL PULMONOLOGIST'S  
CONSENSUS ON COVID-19



## Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 29 maggio 2020

(precedenti pubblicazioni: 2 aprile 2020; 29 aprile 2020)

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

Nelle prime fasi dell'epidemia l'uso off-label di idrossiclorochina è stato consentito, sulla base dei dati preliminari disponibili, unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi riportati nelle precedenti versioni della scheda. Alla luce delle evidenze di letteratura recentemente prodotte e riassunte nel presente aggiornamento, **l'AIFA ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici.**

Le disposizioni di seguito riportate sono da estendersi anche all'utilizzo di cloroquina.

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Inquadramento</b></p> <p>L'<b>idrossiclorochina</b> (Plaquenil® cp da 200 mg o corrispondente generico) è un analogo della cloroquina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. È un antimalarico, attualmente utilizzato nel nostro Paese in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla cloroquina) riguardo alla sua tollerabilità.</p> |   |
| <p><b>Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</b></p>  | <p><b>Razionale</b></p> <p>Idrossiclorochina (HCQ) e cloroquina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato <i>in vitro</i> o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci inoltre interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Dati <i>in vitro</i> riportano che la CQ è in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-COV-2 a dosi utilizzate nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergicamente potenziare l'effetto antivirale <i>in vivo</i>.</p> <p>Da studi <i>in vitro</i> sembra inoltre che gli effetti sulle cellule sono osservabili sia quando il farmaco è presente prima sia quando è presente dopo l'inoculo virale.</p> <p>CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone dove sembrano concentrarsi. La scelta di HCQ deriva da una maggiore efficacia <i>in vitro</i>; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.</p> |
| <p><b>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</b></p>  | <p>Studi clinici</p> <p>Studi al 2 aprile 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- esistono alcuni risultati aneddotici;</li> <li>- i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della cloroquina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19;</li> <li>- una consensus pubblicata in Cina durante la pandemia a Huan ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG.</li> <li>- uno studio osservazionale retrospettivo su una coorte di 940 pazienti con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile</li> </ul>   |

della cloroquina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla cloroquina).

Aggiornamento al 29 aprile 2020

- 3 marzo 2020 (*Chen J et al*): Un RCT su 30 pazienti positivi al COVID-19 ha confrontato HCQ (400 mg die per 5 giorni) vs lo “standard of care” (SOC). L'esito primario misurato era il tasso di conversione negativo del tampone faringeo. Lo studio non ha riscontrato un miglioramento rispetto alla negativizzazione del tampone faringeo: dopo 7 giorni di trattamento il tasso era del 86,7% nel gruppo HCQ e del 93,3% nel gruppo SOC.
- 30 marzo 2020 (*Chen Z et al*): i dati preliminari di un RCT su 62 pazienti COVID-19 ricoverati per polmonite di grado moderato, che ha confrontato HCQ (200 mg x 2 per 5 giorni) vs “lo standard of care” (SOC), rappresentato da antivirali, antibiotici, immunoglobuline e/o corticosteroidi, sembrano mostrare un miglioramento statisticamente significativo di alcuni sintomi e del quadro TAC.
- 14 aprile 2020 (*Tang W et al*): i dati di un RCT in aperto su 150 pazienti COVID-19 ricoverati per polmonite che ha confronto HCQ (1.200 mg/die x 3 gg poi 800 mg/die per 2-3 settimane) vs SOC non meglio definita, non evidenziano nessuna differenza sull'esito primario (clearance virale a 28 gg). L'unico risultato positivo deriva da un'analisi post hoc in un sottogruppo di pazienti che non assumevano antivirali in cui si osserva un maggior effetto sui sintomi. La frequenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con HCQ era del 30% (di cui 2 EA gravi: l'EA più frequente era la diarrea) vs il 9 % nel gruppo SOC.

Complessivamente la qualità dei 3 RCT risulta molto bassa, in particolare da notare: la poca chiarezza circa le modalità di selezione dei partecipanti che comunque almeno nello studio di maggiore numerosità erano sintomatici da numerosi giorni (mediamente 16), la scarsa numerosità del campione, la mancanza delle condizioni di cecità e la presenza di uno standard di cura nei gruppi confrontati in cui erano presenti numerosi farmaci di non provata efficacia sul COVID-19, variamente associati fra loro; inoltre l'esito primario non sempre è clinico.

La qualità delle prove derivanti dagli RCT, valutata con il metodo GRADE, è nel complesso molto bassa.

Due studi retrospettivi (non ancora pubblicati ufficialmente) sull'utilizzo in emergenza dell'HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, mostrano alcuni segnali di sicurezza di cui è importante tenere conto.

- In un primo studio multicentrico internazionale su una coorte di 956.374 pazienti reumatici con uso prevalente di HCQ, il confronto fra coloro in cui è stato rilevato un uso incidente di azitromicina (323.122 casi) e coloro che hanno aggiunto incidentalmente amoxicillina (351.956 casi) mostra che alla combinazione di HCQ+azitromicina è associato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare a 30 giorni [HR 2,19 IC: 1,22-3,94]. Inoltre, nella stessa casistica, il rischio di eventi avversi gravi non è apparso maggiore nei trattamenti incidenti con HCQ (956.374) a breve termine (30 giorni) rispetto ai trattamenti con sulfasalazina (310.350). Tale dato è stato confermato anche da un'analisi secondaria di casi consecutivi autocontrollata (*Lane J et al*).

-Un secondo studio multicentrico condotto negli USA riporta i risultati di un'analisi retrospettiva su 362 pazienti di sesso maschile ricoverati per infezione da SARS-CoV-2 ed esposti a HCQ (97 pz.) a HCQ+azitromicina (113 pz.) o non esposti a HCQ (158 pz.). L'analisi mostra che l'HCQ, con o senza azitromicina, non riduce il rischio di evoluzione verso la ventilazione meccanica, e al contrario si osserva un aumento del rischio di mortalità complessiva [HR 2,61; 95% CI:1,10-6,17; P=0,03] nei pazienti

trattati con HCQ da sola rispetto ai pazienti non trattati con HCQ. Inoltre nel sottogruppo dei pazienti in ventilazione meccanica non si è osservata nessuna differenza nella mortalità fra i pazienti esposti e non esposti a HCQ (*Magagnoli J et al*).

Mentre il primo studio è di dimensioni rilevanti e metodologicamente robusto, nel secondo caso la numerosità molto limitata di ogni gruppo osservato non consente di trarre conclusioni definitive e induce a suggerire l'esecuzione di studi randomizzati metodologicamente adeguati.

Aggiornamento al 28 Maggio 2020

Si sono rese disponibili nuove evidenze di letteratura provenienti da studi osservazionali. Di seguito sono riassunti gli studi pubblicati su riviste internazionali *peer-reviewed*, più rilevanti dal punto di vista clinico, in cui fosse presente un gruppo di controllo e il cui endpoint fosse la mortalità.

- *Mehra et al.* È lo studio più recente e più numeroso condotto finora. Si tratta di un'analisi di registro multinazionale in cui sono stati analizzati i dati provenienti da 671 ospedali in 6 continenti e relativi ai soggetti ospedalizzati con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 nel periodo compreso tra il 20 dicembre 2019 e il 14 aprile 2020. I soggetti sono stati categorizzati sulla base di 4 distinti trattamenti di interesse (CQ, CQ + macrolide, HCQ, e HCQ + macrolide), mentre i soggetti ricoverati ma non esposti a nessuno dei suddetti trattamenti rappresentavano il gruppo di controllo. Al fine di rendere più omogenei i gruppi di confronto tutti i soggetti dovevano aver iniziato la terapia non oltre le 48 ore dalla diagnosi ed erano esclusi i soggetti in ventilazione meccanica e in trattamento con remdesivir. L'analisi finale dello studio ha incluso 96.032 soggetti (14.888 nel gruppo di trattamento con cloroquina/idrossicloroquina e 81.144 nel gruppo di controllo). L'endpoint primario era rappresentato dalla mortalità ospedaliera, principale endpoint secondario era l'occorrenza di aritmie ventricolari clinicamente rilevanti. Dopo aggiustamento per numerosi fattori di confondimento, i trattamenti con CQ o HCQ, sia da soli che in associazione, si associavano ad un tasso di mortalità significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo. In particolare, a fronte di una mortalità del 9.3% nel gruppo di controllo, tale valore era pari a 18.0% nel gruppo trattato con HCQ (HR 1.33; 95%CI 1.22-1.46), a 23.8% nel gruppo HCQ+macrolide, a 16.4% nel gruppo CQ (HR 3.56; 1.22-1.53), e a 22.2% nel gruppo trattato con CQ+macrolide (HR 1.37; 1.27-1.47). Anche il rischio di insorgenza di aritmie ventricolari di rilevanza clinica, rispetto al gruppo di controllo (0.3%), era significativamente maggiore nei gruppi di trattamento attivo (6.1% per HCQ, 8.1% per HCQ+macrolide, 4.3% per CQ e 6.5% per CQ+macrolide).

- *Rosenberg et al.* È uno studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti che ha valutato l'associazione tra uso di HCQ, con o senza azitromicina, ed esiti clinici (mortalità e arresto cardiaco) in pazienti affetti da COVID-19. Nello studio sono stati inclusi tutti i soggetti ricoverati per almeno 24 ore, nella regione metropolitana di New York nel periodo 15-28 marzo 2020. Su un totale di 1.438 pazienti con COVID-19, il 51.1% aveva ricevuto HCQ + Azitromicina, il 18.8% solo HCQ, il 14.7% solo azitromicina e il 15.4% del campione non aveva ricevuto nessun farmaco. Nel complesso, è stata osservata una mortalità pari al 20%. Considerando le caratteristiche demografiche, la tipologia di ospedale, le condizioni preesistenti e la gravità di malattia, lo studio non ha riportato nessuna differenza nel tasso di mortalità tra gruppi. Tuttavia, nel confronto con il gruppo che non ha ricevuto nessun farmaco, lo studio riporta una maggiore probabilità di arresto cardiaco nel gruppo HCQ+azitromicina (adjusted OR=2.13 [95%CI, 1.12-4.05] e non nel gruppo

HCQ da sola (adjusted OR=1.91 [95% CI, 0.96-3.81] o azitromicina in monoterapia (adjusted OR= 0.64 [95%CI, 0.27-1.56]).

- *Geleris et al.* Studio osservazionale condotto in un unico centro clinico nella città di New York. Sono stati analizzati i dati di tutti i soggetti ricoverati per COVID-19 escludendo i soggetti intubati e quelli deceduti o dimessi entro le 24 dall'ingresso in ospedale, per un totale di 1.376 soggetti valutabili. L'endpoint primario (intubazione o morte) è stato confrontato tra il gruppo di soggetti trattati con HCQ (n=811; 58.9%) e il gruppo di soggetti non trattati con HCQ (n=565; 41.1%). Dopo un follow-up mediano di 22.5 giorni, l'endpoint primario era stato raggiunto in 346 soggetti (25.1%) e lo studio non ha mostrato alcuna associazione significativa tra l'endpoint e l'assunzione di HCQ (HR 1.04; 95%CI 0.82-1.32).
- *Mahevàs et al.* Studio retrospettivo condotto in 4 ospedali francesi su 181 pazienti ricoverati in ospedale per COVID19 e polmonite che richiedevano ossigeno (2020). Quattro differenti endpoint (sopravvivenza generale senza trasferimento in terapia intensiva, sopravvivenza in generale a 21 giorni, sopravvivenza senza ARDS, sospensione dell'ossigeno e dimissione) sono stati comparati tra un gruppo di 84 pazienti esposti a HCQ 600mg/die (nella maggior parte dei casi iniziata entro 48 ore dal ricovero) e un gruppo di 89 pazienti non esposti a HCQ. Nel gruppo in trattamento non si sono registrati miglioramenti clinici significativi in nessuno degli endpoint considerati, mentre il 10% dei pazienti nel gruppo HCQ presentano problemi all'ECG che richiedono interruzione del farmaco dopo un tempo mediano di 4 giorni dall'inizio del trattamento.

Nel complesso, sebbene in molti di questi studi siano state adottati opportuni aggiustamenti statistici, la loro natura osservazionale, il possibile bias di selezione nell'indicazione al trattamento e il fatto di essere stati tutti condotti in un setting ospedaliero, non consentono di trarre conclusioni definitive e generalizzabili in altri ambiti di utilizzo più precoce.

Altri studi osservazionali hanno valutato come endpoint principale specifici eventi di sicurezza quali il prolungamento del tratto QT:

- *Mercurio et al.* Studio di coorte in cui sono stati inclusi tutti i soggetti ospedalizzati con diagnosi di polmonite da COVID-19 trattati con HCQ in monoterapia (n=37) o in combinazione con azitromicina (n=53). Un prolungamento del QTc $\geq$ 500 millisecondi si è verificato nel 19% dei soggetti trattati con HCQ in monoterapia e nel 21% dei soggetti trattati con HCQ in combinazione con azitromicina. Un paziente del gruppo HCQ+azitromicina con un prolungamento dell'intervallo QT ha sviluppato torsioni di punta e successivamente altre aritmie ventricolari.
- *Bessière et al.* Studio osservazionale in cui il prolungamento del QT è stato valutato sui soggetti ricoverati in UCT e trattati con HCQ in monoterapia (n=18; 45%) o in combinazione con azitromicina (n=22, 55%). In un periodo di trattamento tra 2 e 5 giorni un allungamento del QTc è stato osservato complessivamente nel 36% dei soggetti; il 33% dei soggetti trattati con HCQ in monoterapia ha avuto un prolungamento del QTc $\geq$ 500 millisecondi rispetto al 5% dei soggetti trattati con la sola HCQ.

Ci sono, infine, una serie di altri piccoli studi osservazionali che hanno valutato in maniera retrospettiva l'utilizzo di HCQ, da sola o in combinazione con azitromicina. Tuttavia l'assenza di un gruppo di controllo e le numerose criticità metodologiche rappresentate da bias di selezione e di valutazione degli endpoint (con un evidente rischio di un *immortal time bias*) rendono difficilmente interpretabili i risultati.

L'accumularsi di queste nuove evidenze cliniche relative all'utilizzo di idrossiclorochina nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2 sembra indicare un beneficio in termini di

|   |   |
|---|---|
|   | <p>efficacia sempre più incerto e un profilo di sicurezza gravato da potenziali rischi. In attesa di acquisire ulteriori evidenze da studi randomizzati, l'attuale scenario impone pertanto l'adozione di misure restrittive a tutela della sicurezza dei pazienti.</p>   |
| <p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>                              | <p><b>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</b></p> <p>In questa nuova fase dell'epidemia, considerate le premesse sopra descritte, l'uso dell'idrossiclorochina, da sola o in associazione ad altri farmaci, non è autorizzato al di fuori degli studi clinici.</p> <p>Per analogia tale disposizione si intende applicata anche alla cloroquina.</p> <p><b>Linee di Indirizzo per l'uso profilattico</b></p> <p>Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni <i>in vitro</i>, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare.</p> <p>L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.</p>   |
| <p><b>Quali sono le raccomandazioni degli organismi internazionali?</b></p>     | <p><b>EMA:</b> Il 24 aprile l'Agenzia Europea ha richiamato l'attenzione sui rischi di reazioni avverse, anche gravi, associati all'uso dell'HCQ e CQ. In particolare, mentre eventi avversi possono manifestarsi anche a dosaggi terapeutici, le dosi più elevate possono aumentare ulteriormente i problemi legati alle alterazioni del ritmo cardiaco (QT lungo). L'EMA è a conoscenza dell'attuale utilizzo di HCQ nell'ambito della pandemia COVID19 e invita i prescrittori ad un particolare monitoraggio oltre a sollecitare studi clinici sull'efficacia del farmaco nella COVID19. In data 29 maggio l'EMA ha comunicato che, alla luce delle nuove evidenze relative alla sicurezza di idrossiclorochina e cloroquina, tali medicinali dovrebbero essere utilizzati solo nell'ambito di studi clinici o in programmi nazionali di gestione dell'emergenza unicamente in pazienti ospedalizzati sotto stretto monitoraggio.</p> <p><b>FDA:</b> In data 28 marzo 2020 FDA ha rilasciato una emergency use authorization nei casi in cui non fosse possibile eseguire trial clinici. Il 24 Aprile la medesima agenzia avverte di essere a conoscenza di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti (ospedalizzati e non) con COVID-19 trattati con HCQ o CQ, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT, specialmente in pazienti con insufficienza renale. Tali segnalazioni di reazioni avverse includono tachicardia o fibrillazione ventricolare o <i>torsades de pointes</i> e comprendono alcuni casi fatali. La raccomandazione è quella di mantenere l'uso dell'HCQ all'interno di sperimentazioni cliniche o in un contesto ospedaliero che preveda uno stretto monitoraggio.</p> <p><b>WHO:</b> L'utilizzo di alte dosi HCQ o CQ può essere associato a eventi avversi seriamente negativi per la salute. Gli antibiotici non devono essere usati come mezzo di prevenzione o trattamento di COVID-19. In data 26 maggio 2020 WHO ha sospeso il braccio di trattamento con idrossiclorochina previsto nello studio SOLIDARITY. Si evidenzia tuttavia che in questo studio il dosaggio di idrossiclorochina era notevolmente maggiore rispetto a quello raccomandato nella precedente versione della scheda.</p> |
| <p><b>A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?</b></p> | <p>L'utilizzo di dosi elevate di HCQ aumenta il rischio di eventi avversi. Per tale ragione, anche nell'ambito di eventuali studi clinici, si raccomanda di utilizzare il dosaggio più basso e per il minor tempo possibile (5-7 giorni).</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica:<br/> <a href="https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b113">https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b113</a></p>  |
| <p><b>Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID?</b></p>                | <p><b>Modalità di prescrizione</b></p> <p>L'uso off label di HCQ e CQ al di fuori di sperimentazioni cliniche non è autorizzato né rimborsato dal SSN.</p>  |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b></p> | <p>È essenziale che gli studi clinici che utilizzano HCQ e CQ prevedano opportune misure di minimizzazione dei rischi e un attento monitoraggio dei seguenti aspetti.</p> <p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica):</p> <p><b>Prolungamento dell'intervallo QT</b> congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (&lt;50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.</p> <p><b>Ipoglicemia</b> anche in assenza di terapia ipoglicemizante (avvisare i pazienti di tale rischio).</p> <p><b>Insufficienza epatica o renale.</b></p> <p><b>Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.</b></p> <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si vedano anche gli studi recentemente pubblicati.</p> <p>Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020.<br/> <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_cloroquina_idrossicloroquina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/e928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_cloroquina_idrossicloroquina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/e928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767</a></p>   |
| <p><b>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</b></p>       | <p><b>Principali Interazioni</b> (da scheda tecnica) <b>con:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche)</li> <li>- ipoglicemizanti (diminuisce la glicemia)</li> <li>- farmaci che prolungano il QT ( in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi)</li> <li>- antiepilettici</li> <li>- ciclosporina</li> </ul> <p>Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si vedano anche gli studi recentemente pubblicati e si consulti il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a> per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>   |
| <p><b>Studi in corso in Italia</b></p>                                     | <p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA<br/> <a href="https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19">https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19</a></p>  |
| <p><b>Bibliografia</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idrossicloroquina (Plaquenil®) scheda tecnica:<br/> <a href="https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b113">https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b113</a></li> <li>• SIF: Scheda informativa Cloroquina/idrossicloroquina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020<br/> <a href="https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_informativa_Cloroquina-idrossicloroquina.pdf">https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_informativa_Cloroquina-idrossicloroquina.pdf</a></li> <li>• Wang M, et Al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. <a href="https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0">https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0</a></li> <li>• Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) <a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998</a></li> <li>• Gao J et Al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73.<br/> <a href="https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/_char/en">https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/_char/en</a></li> <li>• Corteggiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub</a> (article in press)</li> <li>• Aviña-Zubieta J A et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> 1998;<b>57</b>:582–587 .<br/> <a href="https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases">https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases</a></li> <li>• Mohammad S. Et Al. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients <i>Arthritic Care &amp; Research</i> 2018; 70: 481–485 <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23396">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23396</a></li> <li>• Chen L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) Zhejiang Univ (Med Sci); 2020.</li> <li>• Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.03.22.20040758. doi: <a href="https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758">https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758</a></li> <li>• Tang W et Al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1</a></li> </ul> |

- Lane ICE et Al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054554v4>
- Magagnoli L et Al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>
- Efficacia comparativa dei trattamenti farmacologici per il trattamento delle persone affette da COVID-19  
<https://www.donzio.net/it/contenuti/contenuti/articoli/79-area-covid-19/342-efficacia-comparativa-dei-trattamenti-farmacologici-per-il-trattamento-delle-persone-affette-da-covid-19>
- Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies. [https://covid-nma.com/living\\_data/index.php](https://covid-nma.com/living_data/index.php)
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6  
[https://www.thelancet.com/journals/lanet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext)
- Rosenberg ES et al. 2020 Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 10.1001/jama.2020.8630  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766447>
- Mahévas M. et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data *BMJ* 2020; 369 :m1844.  
<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1844>
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>
- Mercurio NJ. et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>
- Bessière F, Rocca H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit [published online ahead of print, 2020 May 1]. *JAMA Cardiol*. 2020;e201787. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765633>
- European Medicine Agency. COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>
- COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and Hydroxychloroquine.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf)
- FDA Drug Safety Communication <https://www.fda.gov/media/137250/download>
- <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-settings>
- World Health Organization <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic>
- <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19>



## Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso *off-label* è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Inquadramento</b></p> <p>Lopinavir/ritonavir (Kaletra® cp da 200/50 mg ; soluzione orale: (80 mg + 20 mg) / ml e farmaci equivalenti). È un inibitore delle proteasi boosterato con ritonavir. Ritonavir ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450, isoenzima 3A4, rallenta il metabolismo di lopinavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione si è dimostrata efficace nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.</p> |   |
| <p><b>Perché alcune fonti indicano il lopinavir/ritonavir come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</b></p>  | <p><b>Razionale</b></p> <p>Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV- ) possono inibire la replicazione virale inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus.</p> <p>Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con l'infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti.</p> <p>L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.</p>  |
| <p><b>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</b></p>   | <p><b>Studi clinici</b></p> <p>È disponibile qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS.</p> <p>Rispetto alla patologia da COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esistono evidenze aneddotiche e <i>case report</i> pubblicati su singoli pazienti; un <i>case report</i> su 5 pazienti affetti da COVID-19 trattati a Singapore, mostra che 3/5 hanno avuto una apparente buona e rapida risposta.</li> <li>- Una revisione della letteratura pubblicata nel 2020 (solo in lingua cinese) e riportata nella LG appena pubblicata in Cina sembra concludere per un'efficacia del lopinavir/ritonavir nel trattamento delle infezioni da coronavirus nel ridurre mortalità e consumo di glucocorticoidi <u>se somministrato precocemente</u>.</li> <li>- Sono in corso numerosi studi che coinvolgono lopinavir/ritonavir da solo o associato ad altri antivirali di cui si attendono i risultati nei prossimi mesi.</li> <li>- Il 18 marzo 2020 è stato pubblicato un RCT in aperto che ha confrontato lopinavir/ritonavir aggiunto alla <i>usual care</i> vs la sola <i>usual care</i> in pazienti (N = 199) ricoverati con polmonite da COVID-19, una SaO<sub>2</sub> ≤ 94%, una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mg Hg ed un punteggio mediano NEWS2 di 5. Complessivamente, l'aggiunta dell'antiretrovirale alla <i>usual care</i> non ha comportato un beneficio clinico in termini di riduzione di 2 punti sulla category scale a 7 punti che valuta lo stato di salute dei</li> </ul> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>pazienti con malattie respiratorie gravi o di dimissione (esito primario dello studio). Un'analisi <i>post-hoc</i> condotta per valutare l'efficacia di LPV/r vs la sola <i>usual care</i> nei 2 sottogruppi di pazienti randomizzati entro 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi o dopo più di 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi non indica un beneficio clinico dell'antiretrovirale in nessuno dei due sottogruppi.</p> <p>La mortalità (esito secondario dello studio, per cui non è stato potenziato) mostra una differenza assoluta del 5,8% a favore di lopinavir che però non raggiunge la significatività statistica.</p> <p><b>In conclusione</b></p> <p>Considerati i limiti dello studio (numerosità del campione, mancato bilanciamento tra i bracci rispetto ad alcune caratteristiche, quali la gravità e l'onset dei sintomi al <i>baseline</i>), e le caratteristiche della casistica prevalente studiata, si può affermare che i risultati siano trasferibili principalmente ad una popolazione di pazienti COVID-19 con un quadro clinico grave e instabile (<math>SaO_2 \leq 94\%</math>, necessità di ricorrere all'ossigenoterapia o a tecniche di ventilazione meccanica e che hanno manifestato i sintomi della patologia da più di 12 giorni). In tali pazienti la somministrazione di lopinavir/r non ha dimostrato un beneficio clinico rispetto alla <i>usual care</i>. La mortalità (esito secondario per la quale lo studio non era stato dimensionato) non è stata significativamente diversa rispetto al controllo pur mostrando un trend a favore del trattamento.</p> <p>I risultati dello studio non sono trasferibili a pazienti con un quadro clinico stabile e di minore gravità e che iniziano precocemente il trattamento, per i quali ancora non esistono dati consistenti che possano confermare o confutare l'efficacia e il rapporto rischio/beneficio del farmaco.</p> |
| <p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>                              | <p><b>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</b></p> <p><b>Nell'attuale fase di emergenza, considerate le premesse sopra descritte, l'uso terapeutico del lopinavir/ritonavir può essere considerato, limitandolo ai pazienti COVID-19 di minore gravità, gestiti sia a domicilio sia in ospedale in particolare nelle fasi iniziali della malattia.</b></p> <p>Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare <b>le associazioni farmacologiche</b>, in particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450 o a farmaci che prolungano il QT.</p> <p><b>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</b></p> <p>Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia.</p> <p><b>Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</b></p>  |
| <p><b>A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?</b></p> | <p><b>Dosaggio consigliato</b></p> <p><b>lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp      2 cp x 2/die assunto col cibo</b><br/>(se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os)</p> <p>Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica:<br/><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf</a></p>  |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?</b></p> | <p><b>Modalità di prescrizione</b></p> <p>Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo.</p> <p>Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all' emergenza COVTD-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura.</p> <p>La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.</p> <p>Trattandosi di un uso <i>off label</i> è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.</p>  |
| <p><b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b></p>                           | <p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh)</li> <li>- Interazioni farmacologiche</li> </ul> <p>La combinazione LPV/r non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante.</p> <p>I più comuni eventi avversi associati alla terapia con lopinavir/ritonavir nella fase iniziale della somministrazione sono diarrea e nausea (molto comuni: <math>\geq 1/10</math>), e vomito (comune: <math>\geq 1/100</math>).</p> <p>L'utilizzo di lopinavir/ritonavir compresse non è controindicato in gravidanza. Kaletra® soluzione orale è controindicato nelle donne in gravidanza e nei bambini di età inferiore ai 14 giorni, a causa del possibile rischio di tossicità dell'eccepiante glicole propilenico.</p>   |
| <p><b>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</b></p>                                 | <p><b>Principali Interazioni</b> (da scheda tecnica):</p> <p>Lopinavir e ritonavir sono entrambi inibitori di CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi.</p> <p>Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450 e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>.</p>  |
| <p><b>Studi in corso in Italia</b></p>   | <p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA<br/> <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</a></p>   |
| <p><b>Bibliografia</b></p>   | <p>Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf</a></p> <p>Kim Y et Al: Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor, PLoS Pathog. 2016 30;12(3). <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814111/pdf/ppat.1005531.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814111/pdf/ppat.1005531.pdf</a></p> <p>Young B E et Al Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore Marzo 2020 <a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688">https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688</a></p> <p>Jaegyun Lim et Al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR Febbraio 2020 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/</a></p> <p>Ying-Hui Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Military Medical Research 2020, <a href="https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6">https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6</a></p> <p>Cao B et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020, march 18 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. <a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true</a></p> |



### **Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19**

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID 19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso *off-label* è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Inquadramento</b><br/>                 Darunavir/cobicistat (Rezolsta® cp da 800 /150 mg)<br/>                 È un inibitore delle proteasi boosterato con cobicistat. Cobicistat ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450 isoenzima 3A4 rallenta il metabolismo di darunavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione ha dimostrato la sua efficacia nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.</p> |  |
| <p><b>Perché alcune fonti indicano darunavir/cobicistat come il farmaco utile nella cura di COVID-19?</b></p>  | <p><b>Razionale</b><br/>                 Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV- ) possono, legandosi e inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro, inibire la replicazione virale; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus.<br/>                 Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti.<br/>                 L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.</p> |
| <p><b>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</b></p>   | <p><b>Studi clinici</b><br/>                 La sua efficacia rispetto a COVID-19 è solo aneddotica.<br/>                 È in corso un piccolo studio su darunavir/cobicistat in Cina.<br/>                 Il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavir/ritonavir.</p>  |
| <p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>   | <p><b>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</b><br/> <b>In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico di darunavir/cobicistat può essere considerato, in alternativa al lopinavir/ritonavir (nello stesso setting di pazienti) quando quest'ultimo non è tollerato per diarrea.</b><br/>                 Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare:<br/>                 - <b>Le associazioni farmacologiche.</b><br/>                 In particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450.<br/> <b>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</b></p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia.</p> <p><b>Sono necessari studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</b></p>  |
| <p><b>A quali dosaggi e in quali forme prescriberlo e per quanto tempo?</b></p>                      | <p><b>Dosaggio consigliato</b></p> <p><b>darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo</b></p> <p>Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica:<br/> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf</a></p>  |
| <p><b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?</b></p> | <p><b>Modalità di prescrizione</b></p> <p>Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo.</p> <p>Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all'emergenza COVID-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura.</p> <p>La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.</p> <p>Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.</p>  |
| <p><b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b></p>                           | <p><b>Avvertenze (da scheda tecnica):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh)</li> <li>- Poiché cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina, Rezolsta® non deve essere utilizzato in presenza di una clearance della creatinina &lt; 70 mL/min in pazienti per i quali tale parametro è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica.</li> <li>- Interazioni farmacologiche</li> </ul> <p>La combinazione DRV/c non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante.</p> <p>L'utilizzo di darunavir/cobicistat è controindicato in gravidanza in quanto nel 2° e 3° trimestre si sono osservati livelli di darunavir ridotti che causano bassa esposizione al farmaco.</p> |
| <p><b>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</b></p>                                 | <p><b>Principali Interazioni (da scheda tecnica):</b></p> <p>Darunavir/cobicistat inibisce CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi.</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450, alle glicoproteine-P e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a></p>   |
| <b><i>Studi in corso in Italia</i></b> | <p>Vedi apposita sezione nel sito di AIFA<br/> <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</a></p> |
| <b><i>Bibliografia</i></b>             | <p>Darunavir/cobicistat Scheda tecnica <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf</a></p>   |



## Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

### **Inquadramento**

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina. Sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti NON chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nel trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta.

Solo enoxaparina ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici; la dose raccomandata in RCP è di 40 mg (4.000 U) al giorno sc per almeno 6-14 giorni.

### **Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID19?**

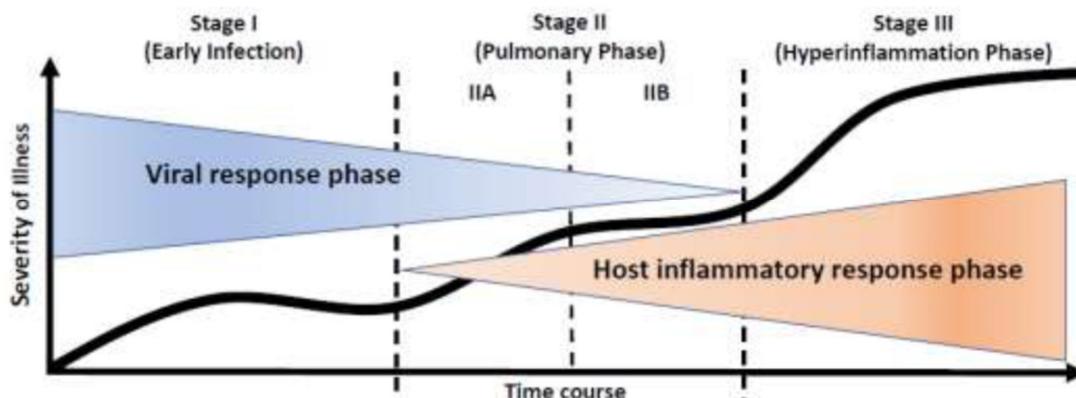
### **Razionale**

Il decorso clinico del COVID-19 sta sempre più nettamente delineando l'esistenza di 3 distinte fasi cliniche della malattia:

1. una fase iniziale durante la quale il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite. Tale fase si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale, febbre e tosse secca. I casi in cui si riesce a bloccare l'infezione in questo stadio hanno un decorso assolutamente benigno.
2. La malattia può poi evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata, ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia, ma che può successivamente sfociare verso una progressiva instabilità clinica.
3. Tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinfiammatorio che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARD grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$ ) e coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia, ecc.  
Tale quadro, sia sul piano clinico che dal punto di vista ematochimico è simile a quello della linfoistiocitosi emofagocitica (quadro clinico raro spesso scatenato da una infezione virale).

Mentre le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze utilizzando farmaci biologici che bloccano la cascata citochinica e verosimilmente anche il cortisone, le EBPM o le eparine non frazionate a dosi terapeutiche

sfruttando le loro proprietà anticoagulanti e non solo. È stato dimostrato che scelte terapeutiche tempestive possono migliorare l'esito clinico.



Tratto da Hasan K. et Al. Apparirà in: Journal of Heart and Lung Transplantation. Si veda la bibliografia.

In tale complesso quadro le EBPM si collocano:

- nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento. In questa fase l'EBPM dovrà essere utilizzata a dose profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso.
- nella fase più avanzata, in pazienti ricoverati per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iperinfiammazione. In tale caso le EBPM dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche.

**Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?**

#### **Studi clinici**

Un'analisi retrospettiva su 415 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19 (erano definiti gravi i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: FR  $\geq 30$  respiri/min; SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  a riposo; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg) ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina (non frazionata o EBPM) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza. L'effetto terapeutico positivo sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano un livello molto elevato di D-dimero (6 volte i valori massimi superiori) o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (SIC score  $\geq 4$ ) che considera parametri di laboratorio e clinici. Nei trattati con eparina con valori di D-dimero nella norma è stata osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici.

Questo studio presenta una serie importante di limiti (è retrospettivo, presenta bias di selezione rispetto alle terapie associate ecc.), ma rappresenta l'unico elemento conoscitivo ad oggi disponibile.

**Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?**

#### **Indirizzo terapeutico**

L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.

L'enoxaparina è indicata per tale uso clinico alla dose di 40mg/die (4.000UI).

L'uso delle EBPM nei casi gravi di CoViD-19 (definiti nello studio per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR  $\geq 30$  respiri/min; SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  a riposo; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg) può essere considerato nei pazienti che presentano livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC  $\geq 4$ .

Poiché tale indicazione si basa su evidenze molto preliminari, essa può essere considerata solo dopo un'attenta valutazione caso per caso.

È importante inoltre considerare che lo studio retrospettivo sopra descritto indica che nei pazienti che non mostrano pari livelli di attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina non apporta benefici, ma potrebbe anche indurre un peggioramento. L'effetto

|   |   |
|---|---|
|   | <p>negativo è particolarmente evidente nei pazienti che mostrano livelli di D-dimero nei limiti della norma.</p> <p><b>Poiché l'uso terapeutico delle EBPM sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete e con importanti incertezze anche in merito alla sicurezza, si sottolinea l'urgente necessità di studi randomizzati che ne valutino efficacia clinica e sicurezza.</b></p>  |
| <b>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</b>                      | <p><b>Dosaggio consigliato</b></p> <p>Nelle fasi più avanzate della malattia il dosaggio di enoxaparina utilizzato in Cina è stato di 40-60 mg al giorno, ma considerata la maggior sensibilità riscontrata nella popolazione asiatica, nei pazienti Europei la dose potrebbe avvicinarsi a quelle utilizzate a scopo terapeutico (80-100 mg al giorno corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die), ma questa assunzione non è stata verificata in studi clinici.</p>   |
| <b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID 19?</b> | <p><b>Modalità di prescrizione</b></p> <p>Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.</p>   |
| <b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b>                           | <p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica)</p> <p>Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione.</p> <p>Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p>   |
| <b>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</b>                                 | <p><b>Principali interazioni</b> (da Liverpool drug Interaction group):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19.</li> <li>• non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti.</li> </ul> <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a></p>  |
| <b>Studi in corso in Italia</b>   | <p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA</p> <p><a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</a></p>   |
| <b>Bibliografia</b>   | <p>Enoxaparina RCP:<br/> <a href="https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b113">https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b113</a></p> <p>Hasan K et Al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal<br/> Journal Pre-proof o appear in: Journal of Heart and Lung Transplantation<br/> <a href="https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf">https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf</a></p> <p>McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome<br/> Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof<br/> <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926</a></p> <p>Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020<br/> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf</a></p> <p>Iba T, et Al. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey<br/> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf</a><br/> <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768</a></p> <p>Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: <a href="https://doi.org/10.1111/jth.14817">10.1111/jth.14817</a>.</p> <p><a href="#">Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies</a></p> |

## Appendice n. 10

### SISTEMA DI SORVEGLIANZA E SEGNALAZIONE DI CASI SOSPETTI DI CORONAVIRUS ESECUZIONE TAMPONI

Sul modello attuale dei Medici Sentinella va istituito in tutte le Regioni un Sistema di Sorveglianza e Segnalazione dei casi sospetti di coronavirus. Per quanto riguarda gli aspetti epidemiologici, si sottolinea l'importanza di ottenere una copertura per regione pari al **2%** della popolazione residente per l'intera stagione influenzale. L'obiettivo primario è quello di valutare l'efficacia della gestione integrata tra Medicina Generale e Territorio tramite test diagnostici sierologici e tampone, verificando la concordanza tra le due tipologie di esame, tra test sierologici e score clinico, tra tampone e score clinico. Sarà inoltre opportuno:

- valutare il tempo necessario alla guarigione (scomparsa di tutti i sintomi) nei soggetti che hanno eseguito terapia con idrossiclorochina rispetto ai pazienti che non hanno eseguito tale terapia (per controindicazione al farmaco);
- identificare tra i positivi al tampone i tempi di guarigione stratificati per età anagrafica e comorbidità (identificate tramite anamnesi farmacologica);
- identificare mortalità a 1,3,6 mesi nel campione totale;
- raccogliere la segnalazione di eventuali effetti avversi dei farmaci utilizzati nel campione dei pazienti;
- sperimentare un percorso diagnostico terapeutico Pz. COVID nel setting della Medicina Generale.

#### L'esecuzione dei tamponi

Fatto salvo che il Personale Sanitario e tutti gli Operatori delle Residenze Protette e Assistenziali dovrebbero essere gestiti e sottoposti al tampone con percorsi dedicati, l'attenzione sulla realizzazione dei tamponi dovrebbe essere prioritariamente focalizzata su:

- pazienti che presentano segni clinici di sospetta infezione da Covid-19 (pazienti pauci-sintomatici);
- pazienti che presentano da alcuni giorni segni clinici simil-influenzale;
- pazienti che appartengono a nuclei familiari oggetti di micro-epidemia con sintomi simil-influenzali (diversi componenti del nucleo che presentano o hanno presentato in rapida successione sintomi riferibili a ILI): in tale caso appare opportuno circostanziare la diagnosi almeno in un componente del nucleo familiare per poter disporre il provvedimento di isolamento sanitario e di quello della intera famiglia;
- Pazienti riconducibili a ILI di recente insorgenza che appartengono a nuclei familiari che comprendono persone fragili e/o vulnerabili o persone anziane.

Tale sistema potrà essere attivato da parte del MMG/USCA e consentirà di eseguire i tamponi e individuare i positivi al fine di limitare la diffusione e il contagio del virus nei confronti della popolazione, attraverso tutti gli strumenti utilizzabili (isolamento, quarantena, ecc.). Si auspica inoltre che possa essere prevista una organizzazione tramite web del sistema prenotazione e gestione dei tamponi per rendere più efficace e funzionale il sistema. Questo modello potrà essere applicato, anche in altri contesti in coordinamento con i previsti sistemi controllo e vigilanza del Distretto, potendo così dare un contributo ad esempio, in quelle situazioni in cui dovrà essere valutata l'apertura nella fase 2 della gestione della emergenza da Covid-19, dei vari settori della vita pubblica (industriali, commerciali, scolastici, ecc.) che potrà avvenire previa valutazione di uno score clinico e/o triage (che comprenda ad esempio es. temperatura corporea, presenza di sintomi respiratori, ecc.) e la eventuale successiva immediata esecuzione del tampone con il sistema drive-through o comunque analoghi modelli open-air o anche sierologici in accordo con le più aggiornate evidenze scientifiche.

Sarà cura dei previsti Servizi di Igiene e Sanità Pubblica, provvedere successivamente alla segnalazione al medico di MG dei risultati per i successivi necessari atti certificatori. Il servizio sulla base di accordi da definire in sede regionale potrà essere affidato, anche alle Unità Speciali di Continuità Assistenza.

## Appendice n. 11

### SANIFICAZIONE DEGLI STUDI MEDICI

Gli ambienti dello studio di medicina generale richiederanno, visto il potenziale costante rischio di contaminazione da parte dei pazienti che vi accedono, procedure periodiche di sanificazione ossia procedimenti atti a rendere salubre l'ambiente mediante le attività di pulizia, detergenza e di successiva disinfezione.

In letteratura è attualmente documentata una persistenza del virus SARS-CoV-2 fino a 9 giorni in condizioni ottimali di temperatura e umidità ed è, conseguentemente, ritenuto ammissibile un ruolo delle superfici contaminate nella trasmissione del virus.<sup>1</sup>

La mancanza di informazioni validate e consolidate nel tempo rispetto al Covid-19, renderà necessario il costante aggiornamento ed allineamento delle procedure e della scelta dei prodotti utilizzati rispetto alle informazioni disponibili sulla sopravvivenza del virus SARS-CoV-2 nell'ambiente e sulle vie di trasmissione.

#### CARATTERISTICHE DEL SETTING

L'assetto organizzativo e la conseguente capacità assistenziale della MG sono caratterizzati da diversi gradi di complessità e presenta tipologie contraddistinte da:

1. localizzazione territoriale e densità abitativa
  - a. zone ad alta densità abitativa (metropoli, città)
  - b. zone a bassa o dispersa densità abitativa (piccoli comuni, zone rurali)
  - c. zone disagiate (montagna, isole)
2. presenza/assenza di forme associative
  - a. Studi singoli
  - b. Studi condivisi da più medici
  - c. Studi di riferimento di una forma associativa
  - d. Studi di riferimento di più forme associative (ad esempio AFT).
3. presenza di personale di studio, infermiere e/o altro personale sanitario o sociosanitario afferente allo studio medico.
4. erogazione di diagnostica di primo livello
5. attività assistenziali e/o di prevenzione su grandi gruppi di popolazione in tempi brevi quali ad esempio l'erogazione periodica di campagne vaccinali.

Ciascuna delle suindicate tipologie organizzative è legata ad un diverso grado di potenziale rischio infettivo determinato da numerosi e diversi fattori quali numerosità, frequenza di accessi dei pazienti, numerosità del personale, tipologia delle prestazioni erogate, tipologia di pazienti.

Appare pertanto necessario individuare tempi, frequenza, modalità e metodologie che garantiscano una efficace sanificazione degli ambienti funzionale alle specifiche caratteristiche suindicate, capace

---

<sup>1</sup> Circolare Ministero della Salute 5443 del 22-02-2020

di garantire la sicurezza del personale sanitario medico e non medico oltre che dei pazienti che agli studi di medicina generale afferiscono.

Le modalità operative ad oggi individuate dalla MG per rispondere in tempi rapidi all'esplosione della pandemia ed alla emergenza sanitaria prevedono modelli di contenimento dell'infezione basati su:

- Triage telefonico preliminare all'accesso in studio
- Accesso agli studi solo su appuntamento in modo da contingentare la contemporanea presenza di più pazienti oltre che escludere accesso di pazienti positivi
- Utilizzo di strumenti informatici per le attività prescrittive
- Utilizzo di piattaforme per un nuovo livello di accesso: la visita in remoto attraverso il videoconsulto, l'interlocuzione con i pazienti attraverso App
- Implementazione degli strumenti di telemedicina, diagnostica di primo livello

Tali sviluppi sono stati determinati anche tenendo presente la necessità di rendere funzionale la nostra operatività alla attuazione di quotidiane procedure di pulizia e disinfezione degli ambienti e delle superfici.

La persistenza della attuale situazione pandemica rende necessario standardizzare procedure e strumenti e trasformare la risposta straordinaria della MG in una operatività ordinaria verso pazienti anziani, cronici, acuti che tenga conto del nuovo contesto epidemiologico e preveda oltre alle ordinarie procedure di pulizia e detersione degli oggetti e degli ambienti anche una periodica sanificazione degli ambienti.

Dall'inizio dell'emergenza coronavirus, molti soggetti sono intervenuti a proporre interventi di sanificazione delle più disparate origini e materiali, spesso privi di una documentazione adeguata e di letteratura che documenti efficacia, salubrità ed applicabilità al nostro setting assistenziale.

Appare pertanto indispensabile che vengano indicati ai medici di medicina generale strumenti, tempi, frequenza di impiego delle metodologie applicabili agli studi di medicina generale tenendo conto delle peculiari caratteristiche organizzative prima descritte, della operatività e della tipologia assistenziale che quotidianamente è necessario garantire a favore dei nostri pazienti, della tipologia e numerosità di utenti che accedono ai nostri 60.000 studi, che rappresentano in assoluto il presidio del SSN più capillarmente rappresentato sul territorio italiano.

## **PULIZIA E DISINFEZIONE**

### **Ventilazione**

Gli ambienti devono essere frequentemente ventilati (non meno di 2-3 volte al giorno) per tempi proporzionali al rischio di esposizione stimato (da 1 a 3 ore).

Negli edifici in cui le finestre non si aprono e il sistema di ventilazione funziona in un circuito chiuso, è necessario utilizzare la filtrazione dell'aria particolata ad alta efficienza (HEPA) per l'aria di riciclo.

## **Pulizia e disinfezione**

Dopo la ventilazione, le aree sopra menzionate devono essere accuratamente pulite con un detergente neutro, seguito da una decontaminazione delle superfici usando un disinfettante efficace contro i virus.<sup>2</sup>

Va sottolineata l'importanza di seguire le istruzioni del prodotto per la diluizione, tempo di contatto e uso sicuro (ad es. indossare guanti, buona ventilazione, ecc.)<sup>3</sup>

Si consiglia l'uso di strumenti/attrezzature per la pulizia monouso (ad es. Asciugamani monouso).

Se non sono disponibili attrezzature per la pulizia usa e getta, il materiale per la pulizia (panno, spugna ecc.) deve essere collocato in una soluzione disinfettante efficace contro i virus o ipoclorito di sodio allo 0,1%.

Se nessuna soluzione è disponibile, il materiale deve essere eliminato e non riutilizzato.

I prodotti "disinfettanti" utilizzati devono avere nei confronti del Coronavirus efficacia documentata, il loro uso deve essere autorizzato, previa valutazione dell'ISS, dal Ministero della Salute e devono riportare in etichetta il numero di registrazione.

L'assenza della specifica autorizzazione del Ministero della Salute ne determina la classificazione come prodotti detergenti ed in quanto tali immessi in commercio come prodotti di libera vendita<sup>4</sup>.

Il processo di pulizia deve iniziare dalle aree più pulite e procedere verso le aree più sporche.

Viene consigliato l'ipoclorito di sodio allo 0,05% (NaClO) (ad esempio diluizione 1: 100, se si usa candeggina per uso domestico, che di solito si trova ad una concentrazione iniziale del 5%). Per le superfici che possono essere danneggiate dall'ipoclorito di sodio, i prodotti a base di etanolo (almeno il 70%) possono essere utilizzati per la decontaminazione dopo la pulizia con un detergente neutro. (2)

Per la disinfezione di pavimenti e pareti si raccomanda un tempo di esposizione al disinfettante di almeno 30 minuti.

Anche la disinfezione delle superfici di lavoro, degli oggetti, delle apparecchiature utilizzate deve essere preceduta da un'accurata pulizia.

Possono essere utilizzate salviette disinfettanti che vanno utilizzate con movimenti accurati e lenti spostandosi dalle superfici meno inquinate a quelle più contaminate ed avendo cura di usare una salvietta per ciascuno strumento/oggetto/superficie.

La pulizia di servizi igienici, lavandini del bagno e servizi sanitari deve essere eseguita con cura, evitando schizzi. La disinfezione dovrebbe seguire la normale pulizia utilizzando un disinfettante efficace contro i virus o ipoclorito di sodio allo 0,1%.

---

<sup>2</sup> Disinfection of environments in healthcare and nonhealthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2. ECDC technical report March 2020

<sup>3</sup> Environmental Cleaning and Disinfectants for Physicians' Offices. British Columbia Centre for Disease control

<sup>4</sup> Rapporto ISS COVID-19 • n. 7/2020

Tutti i tessuti eventualmente presenti (ad es. Asciugamani, tende, ecc.) devono essere lavati con un ciclo di acqua calda (90 ° C) con un normale detersivo per il bucato. Se non è possibile utilizzare un ciclo dell'acqua calda a causa delle caratteristiche del materiale, è necessario aggiungere al ciclo di lavaggio candeggina o altri prodotti per il bucato per la decontaminazione dei tessuti.

### Personale delle pulizie

Il personale impegnato nella pulizia ambientale in ambito sanitario deve indossare DPI.

A causa dell'attuale carenza di DPI, si consiglia di utilizzare il seguente set di DPI minimo consigliato per la pulizia di strutture sanitarie che potrebbero essere contaminate da SARS-CoV-2:

- mascherina chirurgica
- guanti monouso resistenti all'acqua a maniche lunghe
- consigliati indumenti da lavoro rimossi dopo operazione pulizia

L'uso di un filtro facciale (FFP) classe 2 o 3 dovrebbe essere preso in considerazione solo quando si puliscono le strutture in cui siano state eseguite procedure a maggiore rischio di diffusione del virus.

Dovrebbe essere preso in considerazione anche l'uso di guanti pesanti.

L'igiene delle mani deve essere eseguita ogni volta che vengono indossati e rimossi DPI.

### Smaltimento rifiuti

Il personale impegnato nella gestione dei rifiuti dovrebbe indossare DPI.

I rifiuti devono essere trattati come rifiuti clinici infettivi di categoria B (UN3291) e gestiti in conformità con le politiche delle strutture sanitarie e le normative locali.

Si riportano di seguito due tabelle tratte da: Environmental Cleaning and Disinfectants for Physicians' Offices British Columbia Centre for Disease control

| Frequenze di pulizia consigliate per gli studi medici  |  |
|--|--|
| Tipo di superficie da pulire   | Frequenza  |
| Attrezzatura condivisa<br>Esempi: stetoscopi, polsini per la pressione sanguigna, otoscopi   | Tra un paziente e l'altro                                    |
| Superfici orizzontali e tattili<br>Esempi: contatori, bilance per bambini, tavoli, lettino da visita   | Dopo una persona con sintomi respiratori e almeno quotidiano |
| Superfici frequentemente toccate<br>Esempi: equipaggiamento medico, pomelli per porte, interruttori della luce, telefoni, tastiere, mouse, penne, grafici, telefoni cellulari, giocattoli, bagni | Almeno 2 volte al giorno                                     |
| Pulizia generale delle sale d'esame<br>Esempi: sedie, tavoli, pavimenti  | Almeno 2 volte al giorno                                     |

Tradotto da: Environmental Cleaning and Disinfectants for Physicians' Offices. British Columbia Centre for Disease control

| <b>Elenco di agenti disinfettanti e loro concentrazioni note per essere efficaci contro coronavirus</b>                               |  |
|---|--|
| <b>Agente e concentrazione</b>  | <b>Usi</b>   |
| Diluizione 1: 100 Cloro:<br>candeggina - ipoclorito di sodio (5,25%)<br>Soluzione da 500 ppm<br>10 ml di candeggina a 990 ml di acqua | Utilizzato per la disinfezione di superfici e attrezzature medicali (ad es. contatori, pomoli per porte, stetoscopio, bracciale BP). Lasciare asciugare la superficie all'aria naturalmente.                                 |
| Diluizione 1:50 Cloro:<br>candeggina - ipoclorito di sodio (5,25%)<br>Soluzione da 1.000 ppm<br>20 ml di candeggina a 980 ml di acqua | Utilizzato per disinfettare le superfici contaminate con fluidi corporei e rifiuti (ad es. vomito, diarrea, muco, feci) (dopo aver pulito con prima sapone e acqua). Lasciare asciugare la superficie all'aria naturalmente. |
| Perossido di idrogeno accelerato 0,5%   | Utilizzato per pulire e disinfettare le superfici e attrezzature mediche.  |
| Composti di ammonio quaternario (QUAT)  | Utilizzato per la pulizia e la disinfezione delle superfici (ad es. pavimenti, pareti, arredi).  |
| Tradotto da: Environmental Cleaning and Disinfectants for Physicians' Offices. British Columbia Centre for Disease control            |  |

## Appendice n. 12

### **UNITA' Speciali di Assistenza Territoriale (USCA) – Art. 8 DL 9 marzo 2020 n. 14 (Misure urgenti per il potenziamento del SSN in relazione alla emergenza CoVid-19)**

Dal 19 marzo sono attive in 13 Regioni Italiane le Unità Speciali di Continuità Assistenziale secondo quanto previsto dall'Articolo 8 del Decreto-Legge 9 Marzo 2020 n.14 (GU n.62 del 09/03/2020). Queste Unità, nell'ottica di un potenziamento del SSN, hanno lo scopo di garantire l'attività ordinaria del MMG, AP o CA e hanno sede in una di quelle di CA già esistenti, in grado di rispettare i criteri stabiliti dal DL stesso. E' costituita una ogni 50.000 abitanti. In questa ottica le USCA si occupano della gestione domiciliare dei pazienti Covid+ o sospetti tali, in quelle situazioni in cui sia necessario accedere in sicurezza e protezione indossando gli appositi DPI presso il domicilio del paziente.

I motivi principali della loro costituzione risiedono nel fatto che la carenza di DPI soprattutto nella fase iniziale della epidemia e la successiva complessità dell'accesso domiciliare (vestizione, svestizione, disinfezione dei dispositivi, ecc.) in caso di CoVid + o sospetto, rendevano difficoltoso l'accesso domiciliare da parte del singolo medico ponendolo in una condizione di rischio eccessivo per se e per i propri pazienti considerando la possibilità che lui stesso si trasformasse in vettore della infezione. Inoltre l'organizzazione di queste Unità evita che i Covid + o sospetti tali, possano recarsi nei vari ambulatori contribuendo alla diffusione del contagio, ma siano adeguatamente gestiti al domicilio.

L'USCA ha dunque rappresentato una svolta nell'approccio alla emergenza da CoVid rendendo possibile affrontarla con sicurezza e più appropriatamente, sul territorio con una prospettiva maggiormente pro-attiva e prossimità.

Questa scelta ha permesso di cambiare il paradigma di cura, che fino ad ora ha visto l'ospedale al centro della prima fase dell'emergenza, ma che inevitabilmente ha prodotto una intensa congestione dei reparti di degenza e saturazione dei suoi servizi. Solo con questo modello di assistenza fortemente integrato con la medicina generale e possibilmente sotto il suo coordinamento, è possibile gestire validamente al proprio domicilio i pazienti "Early Infection" e/o prima parte della Pulmonary Phase o comunque con indici respiratori non critici (Sat. 90/95 %). Questa potenzialità inoltre è ampliata dalla possibilità di utilizzare strumenti diagnostici di primo livello, ovvero di facile esecuzione e accessibilità, basso costo, affidabili nei risultati, con un training formativo contenuto e sostenibile anche in termini di tempo.

I modelli attuativi delle USCA realizzati tra le regioni sono, al momento raggruppabili complessivamente in tre macro-rappresentazioni, pur con differenze tra di loro. Un primo modello ad **accesso diretto** dove il MMG contatta direttamente le Unità Speciali dopo triage telefonico, per la visita domiciliare; il modello a **coordinamento della medicina generale**, dove le attività sono sempre attivate dal MMG dopo triage, ma è prevista la figura di un **Coordinatore della medicina generale** che ha funzione di facilitazione e orientamento delle attività USCA e garantisce i suoi livelli di appropriatezza anche attraverso attività parallele all'accesso (consegna device, eco toracica, consegna farmaci, ecc.). Infine un modello che potremmo definire **esterno** alla medicina generale dove la gestione e il coordinamento complessivo delle attività sono affidate sostanzialmente a

soggetti diversi della Medicina Generale (es. SISP, Distretto) con il rischio di frammentazione e ritardo nell'attivazione delle procedure.

L'attivazione delle USCA pone una serie di problematiche alla medicina generale, che impongono una re-ingegnerizzazione di alcuni profili assistenziali e la necessità di approfondire alcuni suoi aspetti, al fine di essere attenti e saper governare professionalmente, un modello assistenziale innovativo e carico di possibili opportunità.

La prima tra queste è capire se le Unità avranno termine. Cosa ne sarà del bagaglio di esperienze, di investimenti, di competenze accumulate e se tutto questo non potrà avere una ricaduta positiva sullo sviluppo di regimi assistenziali innovativi, improntati alla prossimità e alla domiciliarità di iniziativa, ovvero anche per la presa in carico di soggetti cronici e fragili, non solo rappresentare un valido paradigma per la gestione di eventuali future condizioni di epidemia/pandemia evitando lo "shock" da prima fase della assistenza primaria, facendo confluire le risorse umane che fossero state impegnate e che avessero i requisiti nei sistemi di evoluzione del "ruolo unico" della medicina generale.

Secondo aspetto è quello dell'uso della tecnologia, che potremmo definire di prossimità "bed-side". Ovvero la possibilità di utilizzare dispositivi direttamente al domicilio del paziente che ora servono a monitorare le condizioni evolutive di un paziente Covid o sospetto, ma che possono essere utilmente applicati anche nel monitoraggio delle condizioni di cronicità e fragilità (eco-palmare, saturimetria, ecg digitale, registratore di eventi cardiaci, spirometria, video-consulto, ecc. ecc.) che se potenziate dall'uso della ITC, piattaforme, applicazioni varie, Intelligenza Artificiale possono rappresentare una sorta di innovativa "borsa virtuale del medico" con strumentazione più funzionale potendo lasciare il più possibile al proprio domicilio il paziente e prevenendo situazioni di peggioramento anche grazie al sistema della "reperibilità a distanza" o disponibilità differita, che consentirà al medico di acquisire una continuità di informazioni cliniche utili a monitorare la condizione clinica dei propri pazienti anche con l'ausilio di personale di studio e lo sviluppo delle loro funzioni e competenze.

Terzo aspetto poi è il livello di integrazione/coordinamento che le Unità dovranno avere con i Medici di A.P. e C.A. e le loro funzioni. Certamente se si dovrà pensare ad un prolungamento delle attività delle USCA, dovranno essere modificati i criteri di reclutamento dei Medici che ne possono fare parte, ora un po' troppo provvisori e dettati più che altro dalla emergenza del momento e dalla necessità di reperire in breve tempo i professionisti necessari ad assicurare le attività. La partecipazione alle attività delle USCA dovrà essere collegata in maniera più organica e integrata alle competenze, funzioni e al ruolo dell'Area della Medicina Generale, anche per evitare una dispersione di conoscenze ed esperienze utili ad implementare lo sviluppo di un modello di assistenza territoriale. Va, pertanto, a partire dall'ACN, strutturata una possibile partecipazione prioritaria dei medici di CA, Formazione e A.P. ora non chiaramente definite anche per la presenza di medici che nelle loro scelte professionali non sono orientati alla medicina generale.

## **Appendice n. 13**

### **Ambulatori COVID Cure Primarie (riferimento REGGIO EMILIA)**

#### **Sintesi di progetto**

Nella situazione di rapida espansione dell'epidemia Covid-19 da nuovo Coronavirus che si è registrata anche nella provincia di Reggio Emilia, il Comitato Aziendale della Medicina Generale, nella seduta straordinaria che si è tenuta in data 09.03.2020, ha deciso di attivare ambulatori territoriali di Medicina Generale, definiti Ambulatori Covid Cure Primarie, nei sei Distretti della nostra Azienda.

L'attivazione degli ambulatori Covid consente di perseguire i seguenti obiettivi:

- indirizzare negli ambulatori Covid i pazienti con sintomatologia che potrebbe essere sospetta per infezione da nuovo Coronavirus;
- separare i percorsi dei pazienti con possibile infezione da nuovo Coronavirus, indirizzati dal MMG curante negli ambulatori Covid, da tutti gli altri pazienti che continuerebbero ad accedere agli ambulatori dei MMG, con problematiche acute diverse o con patologie croniche, garantendo percorsi più sicuri per tutti i pazienti;
- aumentare il livello di sicurezza dei MMG nel lavoro all'interno dei propri ambulatori e quello di MMG e MCA all'interno degli ambulatori Covid, attraverso la dotazione di tutti i DPI necessari, secondo le raccomandazioni degli enti e delle istituzioni di riferimento (OMS, ISS, Ministero della Salute, Regione Emilia Romagna); la maggior sicurezza per i MMG e MCA deriva, inoltre, dalla garanzia di dedicarsi, nella rispettiva seduta di visite ambulatoriali, a una casistica predefinita, secondo un percorso di accesso protetto;
- regolare l'accesso agli ambulatori Covid Cure Primarie, attraverso il triage telefonico del medico curante e la successiva prenotazione della visita presso l'ambulatorio Covid;
- valorizzare il ruolo della Medicina Generale nello sforzo che l'intero sistema sanitario sta compiendo per affrontare la peggiore epidemia che ha investito il nostro territorio negli ultimi decenni, assicurando la valutazione dei pazienti con sintomatologia sospetta per infezione Covid, la loro stratificazione rispetto al quadro clinico e al sospetto di infezione Covid e l'indirizzamento dei pazienti verso il rispettivo percorso più appropriato;
- contribuire ad ottimizzare l'efficacia del sistema salute, attraverso la presa in carico dei casi con sintomatologia sospetta per infezione Covid in punti di accesso diffusi su tutto il territorio provinciale, ma tramite percorsi di accesso sicuri, garantendo l'accesso appropriato agli altri nodi della rete, prevalentemente l'Emergenza Urgenza, la Diagnostica per Immagini e l'assistenza Ospedaliera nei suoi diversi livelli di intensità.

## CONCLUSIONI

### LO SVILUPPO DI UN NUOVO MODELLO DI ASSISTENZA TERRITORIALE DA PARTE DELLA MG “COVID-EXPERIENCE BASED”

L'implementazione di un modello di gestione territoriale indotto dalla emergenza del SARS-CoV-2, consente di definire lo sviluppo di una nuova strategia assistenziale. Si possono creare le condizioni per produrre effetti positivi anche nella gestione complessiva della salute dei cittadini, superata la pandemia che attualmente stiamo affrontando, ed in particolare della cronicità. Non dovranno essere disperse le modalità assistenziali e le progettualità individuate in questo periodo, ne' la tecnologia che verrà utilizzata, pensando ad un loro utilizzo virtuoso anche nella fase post-emergenziale. Facendo tesoro delle strategie scaturite da un' approccio più decisamente territoriale di prossimità e di medicina di iniziativa, è possibile implementare un sistema di cure e presa in carico, in grado di declinare i contenuti di una funzione definita “reperibilità a distanza” del MMG (DPCM 8/04/2020) utile anche per assistere i soggetti fragili o affetti da patologia cronica grave. Obiettivo principale è favorire il miglioramento della presa in carico complessiva del paziente da parte del Medico di Medicina Generale che, mantenuto il più possibile al proprio domicilio, può essere monitorato, controllando i principali parametri con un sistema remoto sia di alert passivo, ovvero attraverso la registrazione automatica con device a tecnologia bluetooth di parametri vitali (FC, PA, peso, saturazione, ecc.), che comunicano direttamente e costantemente con App e/o piattaforme digitali di telemedicina o di alert attivo, ovvero la imputazione da parte del soggetto o di altro operatore, familiare, infermiere, badante, direttamente di tali parametri in detti supporti digitali di telemedicina ed inviarli direttamente al medico. Anche l'utilizzo di video-consulti consente di ridurre gli spostamenti dei soggetti più fragili e vulnerabili, che spesso sono in condizione di solitudine, incrementando le opportunità di accessibilità, di questa tipologia di pazienti, anche alle cure specialistiche attraverso la Medicina Generale e il confronto che il Medico di Famiglia può attivare con lo Specialista tramite l'utilizzo della ITC.

Questa modalità che scaturisce dalla contingenza del momento presente ci indica una grande l'opportunità di un nuovo processo di cura. Dopo gli errori di una prima fase che ha trascurato di potenziare e rafforzare il primo livello di cure, che come prima nefasta conseguenza non ha saputo gestire una adeguata protezione dei Medici di Famiglia, ci consegna una nuova modalità di assistenza alla persona che va a rafforzare il rapporto medico-paziente e il ciclo di fiducia tipico della medicina generale e suo potente strumento di conoscenza e continuità della cura delle persone. Superata la fase emergenziale e utilizzando il bagaglio tecnologico e di esperienze professionali accumulato in questo periodo, si può aprire nuova fase dove il contatto ordinario può essere svolto anche attraverso l'utilizzo della ITC, in grado di consentire un salto di qualità nella erogazione della assistenza territoriale. In tale ottica, come abbiamo visto, la disponibilità del MMG si amplia e rafforza:

- attraverso la capacità di organizzare la propria attività professionale e percorsi assistenziali innovativi con l' utilizzo di tecnologie digitali nella pratica quotidiana, APP, Piattaforme, Video-consulti, in parte già testati nella fase della emergenza Covid-19 in grado di

consentire un costante contatto, anche a distanza di pazienti fragili e affetti da patologia cronica;

- dotandosi di personale di studio appositamente formato;
- utilizzando tecnologia di primo livello nella pratica quotidiana con device in grado di monitorare le principali patologie che si presentano nello studio del MMG e che si interfacciano con gli strumenti della ITC.

L'evoluzione di questi modelli assistenziali indotti dal problematico e complesso momento che stiamo vivendo, realizzano dunque una prossimità assoluta e un approccio di elevata proattività, migliorando già ora il livello di qualità delle cure e del percorso di accompagnamento della salute dei cittadini coinvolti nella emergenza Covid-19 ma in prospettiva per i più fragili e vulnerabili e/o affetti da patologie croniche. Questo nuovo regime assistenziale, inoltre realizza la concreta possibilità che una serie di Personal Health-care Device sempre utilizzati con la stessa logica delle App e delle piattaforme digitali, possono contribuire a realizzare un approccio di medicina di iniziativa, in una vasta gamma di condizioni e quadri di salute possibile, che in questo modo possono essere più accuratamente monitorate e quindi gestite in una ottica preventiva e maggiormente salutogenetica.

**GRUPPO DI LAVORO F.I.M.M.G. COVID-19**

**Walter Marrocco (Coordinatore), Salvatore Bauleo, Massimo Magi, Andrea Stimamiglio, Roberto Venesia.**