



MODELLI DI GESTIONE TERRITORIALE

DA PARTE DEL MMG

DI CASI SOSPETTI O ACCERTATI DI COVID-19

INDICE

INTRUDUZIONE GENERALE	Pag. 2
GESTIONE CLINICO-TERAPEUTICA AL DOMICILIO DEI PAZIENTE CON SOSPETTA COVID	Pag. 4
GESTIONE CLINICO-TERAPEUTICA AL DOMICILIO DEL PAZIENTE ACCERTATO COV+	Pag. 7
PROTOCOLLO DI GESTIONE DOMICILIARE DEI PAZIENTI CON DIAGNOSI PREGRESSE IN STATO AVANZATO POTENZIALMENTE AGGRAVABILI DALL'INFEZIONE SARS-CoV2	Pag. 11
ATTIVITÀ DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE DEI PAZIENTI MESSI IN ISOLAMENTO DOMICILIARE	Pag. 14
SCENARI DI INTERVENTO	Pag. 15
UTILIZZO DELLA TECNOLOGIA DI PRIMO LIVELLO PER IL MONITORAGGIO	Pag. 16
Appendice n. 1	
DEFINIZIONE DI CONTATTO STRETTO DI SOGGETTO POSITIVO	Pag. 19
Appendice n. 2	
DEFINIZIONE DI PAZIENTE CLINICAMENTE GUARITO	Pag. 20
Appendice n. 3	
RACCOMANDAZIONI PER ISOLAMENTO	Pag. 21
Appendice n. 4	
DPI - TIPOLOGIA MASCHERINE E UTILIZZO	Pag. 23
Appendice n. 5	
CLOROCHINA e IDROSSICLOROCHINA	Pag. 24
Appendice n. 6	
IDROSSICLOROCHINA NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI ADULTI CON COVID-19	Pag. 25
Appendice n. 7	
LOPINAVIR/RITONAVIR NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI ADULTI CON COVID-19	Pag. 28
Appendice n. 8	
DARUNAVIR/COBICISTAT NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI ADULTI CON COVID-19	Pag. 31
Appendice n. 9	
EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE NEI PAZIENTI ADULTI CON COVID-19	Pag. 34
Appendice n. 10	
SISTEMA DI SORVEGLIANZA E SEGNALAZIONE DI CASI SOSPETTI DI CORONAVIRUS ESECUZIONE TAMPONI	Pag. 37
Appendice n. 11	
SANIFICAZIONE DEGLI STUDI MEDICI	Pag. 39
Appendice n. 12	
UNITA' SPECIALI DI ASSISTENZA TERRITORIALE (USCA) – Art. 8 DL 9 marzo 2020 n. 14	Pag. 44
Appendice n. 13	
AMBULATORI COVID CURE PRIMARIE (REGGIO EMILIA)	Pag. 46
ALGORITMO DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI SOSPETTI DI COVID-19	Pag. 47
ALGORITMO DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI ACCERTATI DI COVID-19	Pag. 48
CONCLUSIONI	
LO SVILUPPO DI UN NUOVO MODELLO DI ASSISTENZA TERRITORIALE DA PARTE DELLA MG "COVID-EXPERIENCE BASED"	Pag. 50
FLOW CHART GESTIONE DOMICILIARE DELLA TERAPIA PRECOCE COVID-19	Pag. 53

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.

GESTIONE CLINICO-TERAPEUTICA AL DOMICILIO DEI PAZIENTE CON SOSPETTA COVID

Definizione Caso Sospetto: paziente con sintomatologia compatibile con COVID (febbre + tosse secca, dolori muscolari diffusi e persistenti, altri sintomi aspecifici), in assenza di un'altra eziologia che possa spiegare pienamente la situazione clinica, anche in assenza di contatto con caso noto.

Sintomi aspecifici:

- temperatura corporea >37.5°C (88.7%)
- tosse (67.8%)
- anoressia (40%)
- astenia (38.1%)
- espettorazione produttiva (33.7%)
- faringodinia (19.9%)
- dispnea (18.7%)
- mialgie-altralgia(14.9%)
- cefalea (13.6%)
- brivido (11.5%)
- nausea e vomito (5%)
- congestione nasale (4.8%)
- diarrea (3.8%)
- emottisi (0.9%)
- congiuntivite (0.8%)
- anosmia, ageusia, vertigini

TABELLA 1

Tipologia di paziente sospetto covid	Presentazione clinica	Gestione	Terapia farmacologica	Effetti collaterali dei farmaci e controindicazioni
Sintomi Lievi (esordio <4 giorni) in assenza di fattori di rischio	- Febbre > 37,5° - tosse - sintomi da raffreddamento - eupnoico - non alterazioni coscienza	- Monitoraggio clinico telefonico o con APP mediche / piattaforme di telemedicina con operatore attivo/passivo ogni 24h-48h - Controllo temperatura corporea e atti respiratori 2 volte al dì - Eupnoico (walking test e SpO2 > 95%), P.A. e F.C. normali. - Isolamento a casa per 14 gg	- Paracetamolo 1g x 3/die - Idratazione e cura dell'alimentazione - Sedativi della tosse periferici (levodropropizina) e/o centrali (cloperastina, diidrocodeina ecc)	
Sintomi Lievi esordio >4 giorni in assenza di fattori di rischio Sintomi Lievi esordio <4 giorni in	- Febbre > 37,5° - tosse, - sintomi da raffreddamento - eupnoico - non alterazioni Coscienza	- Monitoraggio clinico telefonico quotidiano da parte di MMG e/o USCA a seconda delle realtà. - Segnalazione al DSP; utilizzo di	- Paracetamolo 1g x3/die (se artromialgie) - Idrossiclorochina (Appendice n.5) 400 mg 2 volte die il 1° giorno; dal 2° giorno 200 mg per 2 volte die per 10 gg +	Pazienti >65 anni con comorbidità: aumento rischio maggiori effetti collaterali dei farmaci (Appendice n. 5) Idrossiclorochina

<p>presenza dei seguenti fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età >65 - comorbidità (Ipertensione, patologia cardiovascolare, diabete, obesità, insufficienza renale cronica) - gravidanza - immunodepressione -Contatto con positivo accertato 		<p>APP mediche/ piattaforme di telemedicina con operatore attivo/passivo video-consulto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isolamento a casa per 14 gg in attesa dell'esito del TNF (se positivo, poi isolamento fino al doppio tampone negativo come da prassi) - isolamento dei contatti asintomatici per 14gg dall'ultimo contatto con il caso (se tampone del caso positivo) Eupnoico (walking test e SpO2 > 95% 	<ul style="list-style-type: none"> - Azitromicina 500 mg per 5 giorni da assumere durante il pasto principale Aumentare idratazione - Antibiotici in alternativa ad Azitromicina per controindicazioni o allergie Cefixima 400 mg per 5 giorni <p>In caso di controindicazioni a azitromicina ed allergia a cefixima: Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/ 800 mg, 1cp 2 volte al per 5 giorni</p> <p>ALTERNATIVE (da non associare tra di loro, ne con lo schema Idrossiclorochina + Antibiotico):</p> <p>a) lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os). Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</p> <p>b) darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. 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.</p> <p>c) Enoxaparina 4.000 Ui-die nella profilassi negli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta motilità per l'intero periodo dell'immobilità.</p>	<p>in associazione con Azitromicina aumenta rischio aritmie, in particolare in pz con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione</p> <p>lopinavir/ritonavir può provocare diarrea profusa.</p> <p>NOTA: Le associazioni dei Farmaci antivirali sono soggetti a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. In caso di particolari difficoltà di accesso allo specialista, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà essere aperta anche ad altri prescrittori. (Appendice 7-8)</p> <p>Non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti; prestare cautela nell'uso di farmaci</p>
---	--	---	---	---

				antiaggreganti (Appendice n. 9)
Sintomi Moderati In assenza o presenza di fattori di rischio	Tutti i seguenti: - Tosse - Frequenza respiratoria > 22/minuto (o SpO2 90-95% AA; nei BPCO <90% AA) e almeno uno di: - FC >100 - Astenia marcata - Febbre >37,5°C - Dispnea	Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA), o altre Unità, ove territorialmente previste, per visita domiciliare. Attivazione del 118 in assenza di USCA o con sintomi respiratori critici (SpO2 <90 %)		

CONSIDERAZIONI

Nello schema di terapia domiciliare sopra riportato, non abbiamo inserito la cloroquina perché, da uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica, risulta che sul lungo termine l'Idrossicloroquina è più tollerabile della cloroquina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla cloroquina).

Nel caso in cui AIFA autorizzasse i MMG alla prescrizione di antivirali si potrebbe utilizzare altri farmaci antivirali, quali: il Darunavir/Cobicistat 800/150 mg 1 co ogni 24 ore per 7 giorni, o altri come il lopinavir/ritonavir attualmente in uso in ambiente di ricovero.

Cosa non fare:

- ACIDO ACETILSALICILICO come antipiretico, per prevenire l'insorgenza della Sindrome di Reye, prediligendo l'utilizzo di paracetamolo.
- FANS come ibuprofene a scopo antipiretico sono da considerare solamente in caso di intolleranza o allergia al paracetamolo, che rimane l'antipiretico suggerito e di prima scelta. Sono comunque concessi in coloro che li assumono a fini reumatologici come terapia cronica.
- CORTISONICI, a meno che non indicati per altre ragioni, per l'aumentato rischio di mortalità da ritardo della clearance virale e aumentato rischio di sovrainfezioni.

NB: da indicazioni SIMIT potrebbe essere utile desametasone. Al momento l'utilizzo dello steroide avviene infatti in regime di ricovero ospedaliero per forme severe di malattia.

- MODIFICARE TERAPIA ANTIIPERTENSIVA: la presunta relazione tra assunzione di terapia farmacologica con ace-inibitori e sartani e rischio di infezione da coronavirus rappresenta soltanto un'ipotesi e pertanto non deve assolutamente portare il paziente iperteso a sospendere la terapia antiipertensiva.

- AEROSOL: per il rischio di aerosolizzazione virale è sconsigliato se presenti famigliari (se in locali bene areati qualora fosse indispensabile è possibile l'utilizzo in terapia dei soli broncodilatatori).

GESTIONE CLINICO-TERAPEUTICA AL DOMICILIO DEL PAZIENTE ACCERTATO COV+

Definizione di Caso Confermato: caso con una conferma di laboratorio effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

TABELLA 2

Tipologia di paziente sospetto covid	Presentazione clinica	Gestione	Terapia farmacologica	Effetti collaterali dei farmaci e controindicazioni
Paziente positivo asintomatico		<ul style="list-style-type: none"> - Nessun intervento, sorveglianza sanitaria ed eventuale contatto telefonico con il MMG o utilizzo di APP mediche/ piattaforme di telemedicina con operatore attivo/passivo video-consulto - isolamento come da disposizione DSP fino al doppio TNF negativo 		
Paziente positivo con sintomi Lievi (esordio <4 giorni) in assenza di fattori di rischio	<ul style="list-style-type: none"> - Febbre > 37,5° - tosse - sintomi da Raffreddamento - eupnoico - non alterazioni coscienza 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio clinico telefonico ogni 24h- 48h o utilizzo di APP mediche/ piattaforme di telemedicina con operatore attivo/passivo video-consulto - Segnalazione al DISP; Controllo temperatura corporea e atti 	<ul style="list-style-type: none"> - Paracetamolo 1g x 3/die (se artromialgie) - Idratazione e cura dell'alimentazione - Sedativi della tosse periferici (levodropropizina) e/o centrali (cloperastina, diidrocodeina ecc) 	

		<p>respiratori 2 volte al dì Eupnoico (walking test e SpO2 > 95%), P.A. e F.C. normali. Isolamento a casa per 14 gg in attesa dell'esito del TNF (se positivo, poi isolamento fino al doppio tampone negativo come da prassi)</p> <p>- Isolamento dei contatti asintomatici per 14 gg dall'ultimo contatto con il caso (se tampone del caso positivi)</p> <p>- Segnalazione al DSP Ove previsto Attivazione Unità Speciali di Continuità Assistenziale Isolamento a casa fino al doppio tampone negativo come da prassi) isolamento dei contatti asintomatici per 14 gg dall'ultimo contatto con il caso</p>		
<p>Paziente positivo con Sintomi Lievi (esordio <4 giorni) In presenza di fattori di rischio: - età > 65 - comorbidità (Ipertensione, patologia cardiovascolare,</p>	<p>Febbre > 37,5°, tosse, sintomi da raffreddamento, eupnoico, non alterazioni coscienza</p>	<p>Segnalazione al DSP Ove previsto Attivazione Unità Speciali di Continuità Assistenziale Isolamento a casa fino al doppio tampone</p>	<p>- Paracetamolo 1g x3/die (se artromialgie) - Idrossiclorochina (Appendice n.5) 400 mg 2 volte die il 1° giorno; dal 2° giorno 200 mg per 2 volte die per 10 gg + - Azitromicina 500 mg per 5 giorni da assumere durante il</p>	<p>Pazienti >65 anni con comorbidità: aumento rischio maggiori effetti collaterali dei farmaci (Appendice n. 5)</p>

<p>diabete, obesità, insufficienza renale cronica) gravidanza immunodepressione</p>		<p>negativo come da prassi) isolamento dei contatti asintomatici per 14 gg dall'ultimo contatto con il caso</p>	<p>pasto principale - Aumentare idratazione</p> <p>Antibiotici in alternativa ad Azitromicina per controindicazioni o allergie - Cefixima 400 mg per 5 giorni</p> <p>In caso di controindicazioni a azitromicina ed allergia a cefixima: Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/ 800 mg, 1cp 2 volte al per 5 giorni</p> <p>a) lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os). Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</p> <p>b) darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. 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.</p> <p>c) Enoxaparina 4.000 Ui-die nella profilassi negli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta motilità per l'intero periodo dell'immobilità.</p>	<p>Idrossiclorochina in associazione con Azitromicina aumenta rischio aritmie, in particolare in pz con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione.</p> <p>lopinavir/ritonavir può provocare diarrea profusa.</p> <p>NOTA: Le associazioni dei Farmaci antivirali sono soggetti a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. In caso di particolari difficoltà di accesso allo specialista, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà essere aperta anche ad altri prescrittori. (Appendice 7-8) Non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti; prestare cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti (Appendice n. 9)</p>
<p>In caso di aggravamento della presentazione clinica con</p> <p>Tutti i seguenti: - Tosse</p>				

<p>- Frequenza respiratoria > 22/minuto (o SpO2 90-95% AA; nei BPCO <90% AA) e almeno uno di: - FC >100 - Astenia marcata - Febbre >37,5°C - Dispnea</p> <p>la gestione dovrà essere la seguente: Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA), o altre Unità, ove territorialmente previste, per visita domiciliare. Attivazione del 118 in assenza di USCA o con sintomi respiratori critici (SpO2 <90 %)</p>				
<p>Paziente positivo dimesso dopo ricovero con patologia COVID-19 diagnosticata</p>	<p>- Febbre >37,5° - tosse - sintomi da raffreddamento - eupnoico - non alterazioni coscienza</p>	<p>Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA) o altre Unità, ove territorialmente previste, per visita domiciliare o attivazione 118 se peggioramento dei sintomi</p>	<p>Monitoraggio terapia prescritta dalle UO ospedaliere Malattie infettive e COVID (interferenze, Interazioni, effetti collaterali) Monitoraggio patologie di base</p>	
<p>Paziente positivo dimesso dopo ricovero con patologia COVID-19 Diagnosticata (Appendice n. 2)</p>	<p>Asintomatico</p>	<p>Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA), o altre Unità, ove territorialmente previste secondo le modalità previste</p>	<p>Monitoraggio terapia prescritta dalle UO ospedaliere Malattie infettive e COVID (interferenze, Interazioni, effetti collaterali) Monitoraggio patologie di base</p>	

CONSIDERAZIONI

Nello schema di terapia domiciliare sopra riportato, non abbiamo inserito la cloroquina perché, da uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica, risulta che sul lungo termine è più tollerabile della cloroquina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla cloroquina).

Recenti comunicazioni di AIFA (aggiornate al 2 aprile 2020 e riportate in Appendice 7e 8), hanno concesso l'uso domiciliare di:

- a) Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os), per 5/7 giorni.
- b) Darunavir/Cobicistat) 800/150 mg 1 cp ogni 24 ore per 7 giorni, il suo vantaggio clinico attualmente individuato consiste nella maggiore tollerabilità intestinale rispetto a Lopinavir/Ritonavir.

Cosa non fare:

- ACIDO ACETILSALICILICO come antipiretico, per prevenire l'insorgenza della Sindrome di Reye, prediligendo l'utilizzo di paracetamolo.
- FANS come ibuprofene a scopo antipiretico sono da considerare solamente in caso di intolleranza o allergia al paracetamolo, che rimane l'antipiretico suggerito e di prima scelta. Sono comunque concessi in coloro che li assumono a fini reumatologici come terapia cronica.
- CORTISONICI, a meno che non indicati per altre ragioni, per l'aumentato rischio di mortalità da ritardo della clearance virale e aumentato rischio di sovrainfezioni.
NB: da indicazioni SIMIT potrebbe essere utile desametasone. Al momento l'utilizzo dello steroide avviene infatti in regime di ricovero ospedaliero per forme severe di malattia.
- MODIFICARE TERAPIA ANTIIPERTENSIVA: la presunta relazione tra assunzione di terapia farmacologica con ace-inibitori e sartani e rischio di infezione da coronavirus rappresenta soltanto un'ipotesi e pertanto non deve assolutamente portare il paziente iperteso a sospendere la terapia antipertensiva.
- AEROSOL: per il rischio di aerosolizzazione virale è sconsigliato se presenti famigliari (se in locali bene areati qualora fosse indispensabile è possibile l'utilizzo in terapia dei soli broncodilatatori).

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 cronicodegenerative 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:

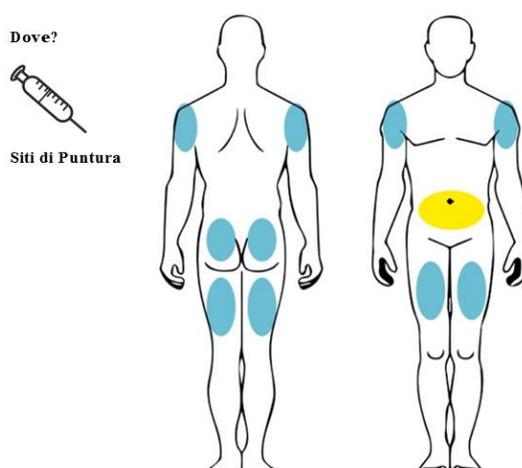
1. dispnea
2. delirium
3. rantolo terminale
4. sedazione palliativa in agitazione psicomotoria e/o angoscia pre-morte

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

SOLLIEVO DOMICILIARE DAI SINTOMI PIU' COMUNI		
Sintomo	Valutazione	Terapia
<p>Dispnea Incoercibile</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agitazione psicomotoria - Attivazione muscoli accessori - Tachipnea - Tirage 	<p>Parametri: SO₂ < 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> <p>1. Sveglia orientato 2. Sonnolento ma risvegliabile</p>	<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 4. Occhi chiusi ma risvegliabile a stimolo tattile 5. Occhi chiusi non risvegliabile a stimolo tattile	1-2 fiale intramuscolo o sottocute ogni 6-8 ore Clorpromazina (Largactil) 50 mg/2 ml 1 fiala intramuscolo ogni 8 ore
<i>* Non sempre disponibile nelle farmacie</i>		

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 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: 1) 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 quarantena.

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.

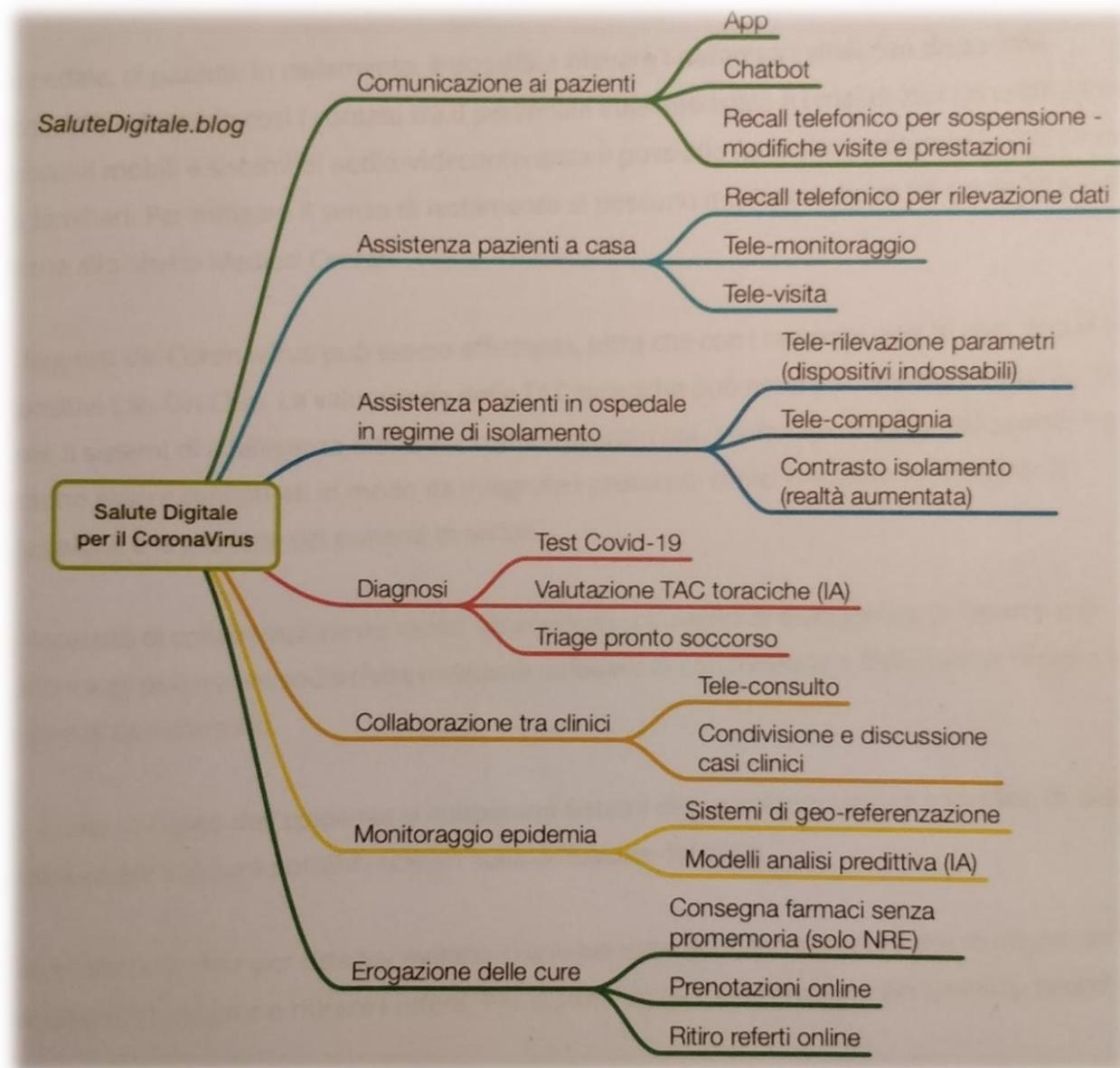
L'uso delle piattaforme può avvenire attraverso l'imputazione da parte di operatore attivo/passivo o l'utilizzo di dispositivi wi-fi collegati con piattaforme e/o applicazioni direttamente consultabili del MMG e/o personale di studio appositamente preparato e da tutti gli altri professionisti che sono 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-alcologico.
- 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 spesso 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 lettereschi 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



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

Appendice n. 5

CLOROCHINA e IDROSSICLOROCHINA

CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA

Controindicazioni: favismo, retinopatia (solo se uso prolungato), miastenia, gravidanza, psoriasi, porfiria, epilessia, gravi epatopatie e grave insufficienza renale (clearance < 10 ml/m), ipersensibilità alla chinina o storia di allergie al farmaco, gravidanza.

Avvertenze:

- In caso di insufficienza renale, il dosaggio deve essere adattato visto che viene metabolizzata per via renale
- Possono provocare ipoglicemia (da riaggiustare gli ipoglicemizzanti se utilizzati)
- Possono aumentare la concentrazione della digossina
- L'utilizzo per breve periodo di cloroquina e idrossicloroquina implica un basso rischio di torsioni di punta, che possono verificarsi se preesistono:
 - ipokaliemia e ipomagnesiemia
 - uso concomitante di farmaci che prolungano il QT
 - sindrome del QT lungo, pregresso IMA, miocardiopatie, bradicardia (< 50 bpm)
- **In caso di comparsa di segni e sintomi di cardiopatia e/o aritmie, il trattamento va interrotto e va fatto un ECG**

Farmaci che prolungano il QT:

- antipsicotici (clorpromazina, risperidone, aloperidolo, droperidolo, quetiapina, olanzapina, amisulpride, tioridazina)
- Antiaritmici di classe I A (chinidina, procainamide, disopiramide), I C (flecainide, encainide) e III (sotalolo, amiodarone)
- Antidepressivi triciclici e altri antidepressivi (mianserina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, bupropione)
- Antistaminici (specialmente II generazione)
- Antibiotici (macrolidi, fluorochinoloni)
- Antifungini (ketoconazolo, fluconazolo)
- Antiemetici (domperidone, ondansetron)



Idrossiclorochina 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>Inquadramento</p> <p>L'idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200mg o corrispondente generico) è un analogo della clorochina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente nel nostro Paese è utilizzata in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla clorochina) riguardo alla sua tollerabilità.</p>	
<p>Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</p>	<p>Razionale</p> <p>Idrossiclorochina (HCQ) e clorochina (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>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</p>	<p>Studi clinici</p> <p>Rispetto alla patologia da COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esistono alcuni risultati aneddotici; - i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della clorochina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19; - una <i>consensus</i> recentemente pubblicata in Cina ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG. <p>Uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile della clorochina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla clorochina).</p>
<p>Per quali pazienti è raccomandabile?</p>	<p>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</p>

	<p>In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati.</p> <p>Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - le patologie associate. Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici). - le associazioni farmacologiche. In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT. - l'anamnesi di favismo (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito. <p>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di idrossiclorochina con lopinavir/ritonavir né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</p> <p>Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso la si associ a 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>Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è urgente uno studio randomizzato che ne valuti l'efficacia clinica.</p> <p>Linee di Indirizzo per l'uso profilattico 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>A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?</p>	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Se in monoterapia: 1° giorno somministrare idrossiclorochina 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die</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: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3</p>
<p>Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?</p>	<p>Modalità di prescrizione</p> <p>Non è richiesta la prescrizione specialistica.</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>La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.</p>
<p>Quali sono i maggiori rischi</p>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica): Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia</p>

<p>in termini di reazioni avverse?</p>	<p>(<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.</p> <p>Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio)</p> <p>Insufficienza epatica o renale</p> <p>Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.</p> <p>Per quanto riguarda l'uso in gravidanza, la scheda tecnica conclude lasciando al clinico il bilancio fra i benefici e i rischi, pur riportando che i dati disponibili derivanti dall'ampio impiego nel trattamento di malattie autoimmuni, non mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite.</p> <p>Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
<p>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</p>	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica) con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi) - antiepilettici - ciclosporina <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/</p> <p>per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
<p>Studi in corso in Italia</p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA</p> <p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</p>
<p>Bibliografia</p>	<p>Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113</p> <p>SIF: Scheda informativa Cloroquina/idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Clorochina-Idrossiclorochina.pdf</p> <p>Wang M, et al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0</p> <p>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) https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998</p> <p>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. https://www.istage.ist.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf-char/en</p> <p>Corteggiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub (article in press) [accesso 20 marzo 2020]</p> <p>J Antonio Aviña-Zubieta et al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> 1998;57:582-587 . https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases</p> <p>Samya Mohammad Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients Arthritis Care & Research 2018; 70, 481-485 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296</p>



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>Inquadramento</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>Perché alcune fonti indicano il lopinavir/ritonavir come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</p>	<p>Razionale</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>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</p>	<p>Studi clinici</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"> - 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. - 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>. - 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. - 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 SaO₂ ≤ 94%, una PaO₂/FiO₂ ≤ 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

	<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>In conclusione</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 ($SaO_2 \leq 94\%$, 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>Per quali pazienti è raccomandabile?</p>	<p>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</p> <p>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.</p> <p>Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare le associazioni farmacologiche, in particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450 o a farmaci che prolungano il QT.</p> <p>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</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>Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</p>
<p>A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?</p>	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (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: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf</p>

<p>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?</p>	<p>Modalità di prescrizione</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>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</p>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) - Interazioni farmacologiche <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: $\geq 1/10$), e vomito (comune: $\geq 1/100$).</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>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</p>	<p>Principali Interazioni (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: https://www.covid19-druginteractions.org/.</p>
<p>Studi in corso in Italia</p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</p>
<p>Bibliografia</p>	<p>Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf</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). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814111/pdf/ppat.1005531.pdf</p> <p>Young B E et Al Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore Marzo 2020 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688</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 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/</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, https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6</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. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true</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>Inquadramento Darunavir/cobicistat (Rezolsta® cp da 800 /150 mg) 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>Perché alcune fonti indicano darunavir/cobicistat come il farmaco utile nella cura di COVID-19?</p>	<p>Razionale 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. 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. 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>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</p>	<p>Studi clinici La sua efficacia rispetto a COVID-19 è solo aneddotica. È in corso un piccolo studio su darunavir/cobicistat in Cina. Il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavir/ritonavir.</p>
<p>Per quali pazienti è raccomandabile?</p>	<p>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico 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. Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare: - Le associazioni farmacologiche. In particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</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>Sono necessari studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</p>
<p>A quali dosaggi e in quali forme prescriberlo e per quanto tempo?</p>	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo</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: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf</p>
<p>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?</p>	<p>Modalità di prescrizione</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>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</p>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) - Poiché cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina, Rezolsta® non deve essere utilizzato in presenza di una clearance della creatinina < 70 mL/min in pazienti per i quali tale parametro è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica. - Interazioni farmacologiche <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>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</p>	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica):</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>

	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: https://www.covid19-druginteractions.org/
<i>Studi in corso in Italia</i>	Vedi apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
<i>Bibliografia</i>	Darunavir/cobicistat Scheda tecnica https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf



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?

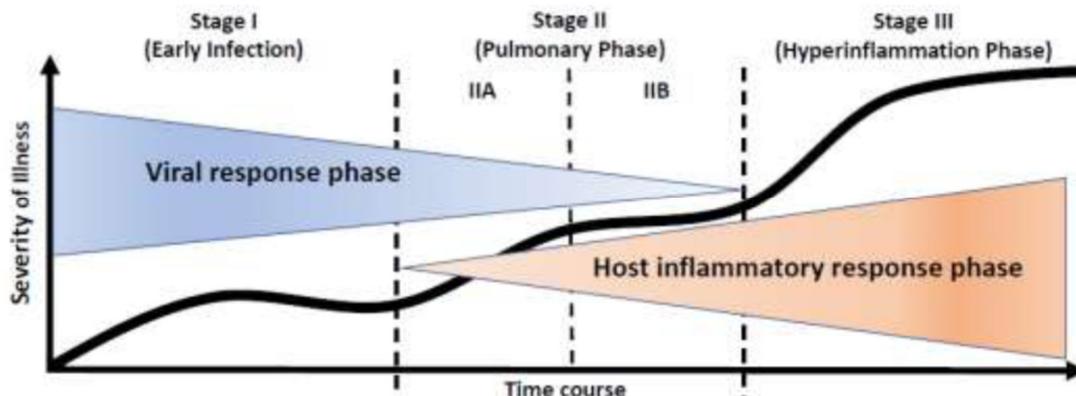
Razionale

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 α) 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 ≥ 30 respiri/min; SpO₂ $\leq 93\%$ a riposo; PaO₂/FiO₂ ≤ 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 ≥ 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 ≥ 30 respiri/min; SpO₂ $\leq 93\%$ a riposo; PaO₂/FiO₂ ≤ 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 ≥ 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>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.</p>
A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?	<p>Dosaggio consigliato</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>
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID 19?	<p>Modalità di prescrizione</p> <p>Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.</p>
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	<p>Avvertenze (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>
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	<p>Principali interazioni (da Liverpool drug Interaction group):</p> <ul style="list-style-type: none"> • non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19. • non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti. <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/</p>
Studi in corso in Italia	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA</p> <p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</p>
Bibliografia	<p>Enoxaparina RCP: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113</p> <p>Hasan K et Al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal Journal Pre-proof o appear in: Journal of Heart and Lung Transplantation https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf</p> <p>McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926</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 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf</p> <p>Iba T, et Al. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-017046 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768</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: 10.1111/jth.14817.</p> <p>Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies</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.¹

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

¹ 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.²

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.)³

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 vendita⁴.

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%.

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

³ Environmental Cleaning and Disinfectants for Physicians' Offices. British Columbia Centre for Disease control

⁴ 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 Esempi: stetoscopi, polsini per la pressione sanguigna, otoscopi	Tra un paziente e l'altro
Superfici orizzontali e tattili Esempi: contatori, bilance per bambini, tavoli, lettino da visita	Dopo una persona con sintomi respiratori e almeno quotidiano
Superfici frequentemente toccate 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 Esempi: sedie, tavoli, pavimenti	Almeno 2 volte al giorno

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

Elenco di agenti disinfettanti e loro concentrazioni note per essere efficaci contro coronavirus	
Agente e concentrazione	Usi
Diluizione 1: 100 Cloro: candeggina - ipoclorito di sodio (5,25%) Soluzione da 500 ppm 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: candeggina - ipoclorito di sodio (5,25%) Soluzione da 1.000 ppm 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.

ALGORITMI DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI SOSPETTI O ACCERTATI DI COVID-19

Algoritmi realizzati tenuto conto del documento SIMIT del 27 marzo 2020 presente nel testo esteso.

ALGORITMO DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI SOSPETTI DI COVID-19

TIPOLOGIA DI PAZIENTE SOSPETTO COVID	Sintomi Lievi (esordio <4 giorni) in assenza di fattori di rischio	Sintomi Lievi esordio >4 giorni in assenza di fattori di rischio Sintomi Lievi esordio <4 giorni in presenza dei seguenti fattori di rischio: - età >65 - comorbidità (Ipertensione, patologia cardiovascolare, diabete, obesità, insufficienza renale cronica) - gravidanza - immunodepressione - Contatto con positivo accertato	Sintomi Moderati in assenza o presenza di fattori di rischio
PRESENTAZIONE CLINICA	- Febbre > 37,5° - Tosse - Sintomi da raffreddamento - Eupnoico - Non alterazioni coscienza		Tutti i seguenti: - Tosse - Frequenza respiratoria > 22/minuto (o SpO2 90-95% AA; nei BPCO <90% AA) e almeno uno di: - FC >100 - Astenia marcata - Febbre >37,5°C - dispnea
GESTIONE	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio clinico telefonico o con APP mediche/piattaforme di telemedicina con operatore attivo/passivo ogni 24-48h - Controllo temperatura corporea e atti respiratori 2 volte al dì - Eupnoico (walking test e SpO2 > 95%), P.A. e F.C. normali - Isolamento a casa per 14 gg 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio clinico telefonico quotidiano da parte di MMG e/o USCA a seconda delle realtà - Segnalazione al DSP; utilizzo di APP mediche/piattaforme di telemedicina con operatore attivo/passivo video-consulato - Isolamento a casa per 14 gg in attesa dell'esito del TNF (se positivo, poi isolamento fino al doppio tampone negativo come da prassi) - Isolamento dei contatti asintomatici per 14 gg dall'ultimo contatto con il caso (se tampone del caso positivo) - Eupnoico (walking test e SpO2 > 95%) 	Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA), o altre Unità, ove territorialmente previste, per visita domiciliare. Attivazione del 118 in assenza di USCA o con sintomi respiratori critici (SpO2 <90%)
TERAPIA FARMACOLOGICA	<ul style="list-style-type: none"> - Paracetamolo 1g x 3/die - Idratazione e cura dell'alimentazione - Sedativi della tosse periferici (levodropropizina) e/o centrali (cloperastina, diidrocodeina ecc) 	<ul style="list-style-type: none"> - Paracetamolo 1g x3/die (se artromialgie) - Idrossiclorochina (Appendice n.5) 400 mg 2 volte die il 1° giorno; dal 2° giorno 200 mg per 2 volte die per 10 gg + - Azitromicina 500 mg per 5 giorni da assumere durante il pasto principale; Aumentare idratazione. - Antibiotici in alternativa ad Azitromicina per controindicazioni o allergie Cefixima 400 mg per 5 giorni. In caso di controindicazioni a Azitromicina ed allergia a Cefixima: Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/ 800 mg, 1cp 2 volte al per 5 giorni ALTERNATIVE (da non associare tra di loro, nè con lo schema Idrossiclorochina + Antibiotico): a) lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os). Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. b) darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. 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 - Enoxaparina 4.000 Ui-die nella profilassi negli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta motilità per l'intero periodo dell'immobilità. 	
EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI E CONTROINDICAZIONI	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti >65 anni con comorbidità: aumento rischio maggiori effetti collaterali dei farmaci (vedere Appendice 5) - Idrossiclorochina in associazione con Azitromicina aumenta rischio aritmie, in particolare in pz con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione 		

ALGORITMI DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI SOSPETTI O ACCERTATI DI COVID-19

Algoritmi realizzati tenuto conto del documento SIMIT del 27 marzo 2020 presente nel testo esteso.

ALGORITMO DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI ACCERTATI DI COVID-19

(Segue alla pagina successiva)

TIPOLOGIA DI PAZIENTE SOSPETTO COVID	Paziente positivo asintomatico	Paziente positivo con sintomi Lievi (esordio <4 giorni) in assenza di fattori di rischio	Paziente positivo con Sintomi Lievi (esordio <4 giorni) in presenza di fattori di rischio: - età > 65 - comorbidità (Ipertensione, patologia cardiovascolare, diabete, obesità, insufficienza renale cronica) - gravidanza - immunodepressione
PRESENTAZIONE CLINICA			- Febbre > 37,5° - tosse - sintomi da raffreddamento - eupoico - non alterazioni coscienza
GESTIONE	- Nessun intervento, sorveglianza sanitaria ed eventuale contatto telefonico con il MMG o utilizzo di APP mediche/piattaforme di telemedicina con operatore attivo/passivo video-consultra - Isolamento come da disposizione DSP fino al doppio TNF negativo	- Monitoraggio clinico telefonico ogni 24- 48h o utilizzo di APP mediche/piattaforme di telemedicina con operatore attivo/passivo video-consultra - Segnalazione al DSP; Controllo temperatura corporea e atti respiratori 2 volte al dì; Eupnoico (walking test e SpO2 > 95%), P.A. e F.C. normali. Isolamento a casa per 14 gg in attesa dell'esito del TNF (se positivo, poi isolamento fino al doppio tampone negativo come da prassi) - Isolamento dei contatti asintomatici per 14 gg dall'ultimo contatto con il caso (se tampone del caso positivo) - Segnalazione al DSP; Ove previsto Attivazione Unità Speciali di Continuità Assistenziale. Isolamento a casa fino al doppio tampone negativo come da prassi	Segnalazione al DSP; Ove previsto Attivazione Unità Speciali di Continuità Assistenziale. Isolamento a casa fino al doppio tampone negativo come da prassi. Isolamento dei contatti asintomatici per 14 gg dall'ultimo contatto con il caso
TERAPIA FARMACOLOGICA		- Paracetamolo 1g x 3/die (se artromialgie) - Idratazione e cura dell'alimentazione - Sedativi della tosse periferici (levodropropizina) e/o centrali (cloperastina, diidrocodeina ecc)	- Paracetamolo 1g x3/die (se artromialgie) - Idrossiclorochina (Appendice n.5) 400 mg 2 volte die il 1° giorno; dal 2° giorno 200 mg per 2 volte die per 10 gg - Azitromicina 500 mg per 5 giorni da assumere durante il pasto principale; Aumentare idratazione. - Antibiotici in alternativa ad Azitromicina per controindicazioni o allergie Cefixima 400 mg per 5 giorni. In caso di controindicazioni a Azitromicina ed allergia a Cefixima: Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/ 800 mg. 1cp 2 volte al per 5 giorni ALTERNATIVE (da non associare tra di loro, nè con lo schema Idrossiclorochina + Antibiotico): a) lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os). Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. b) darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo. Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. 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 - Enoxaparina 4.000 Ui-die nella profilassi negli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità per l'intero periodo dell'immobilità.
EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI E CONTROINDICAZIONI			- Pazienti >65 anni con comorbidità: aumento rischio maggiori effetti collaterali dei farmaci (vedere Appendice 5) - Idrossiclorochina in associazione con Azitromicina aumenta rischio aritmie, in particolare in pz con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione - lopinavir/ritonavir può provocare diarrea profusa. NOTA: Le associazioni dei Farmaci antivirali sono soggetti a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. In caso di particolari difficoltà di accesso allo specialista, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà essere aperta anche ad altri prescrittori. (VEDI APPENDICE 7-8)

In caso di aggravamento della presentazione clinica con

Tutti i seguenti:
- Tosse
- Frequenza respiratoria > 22/minuto (o SpO2 90-95% AA; nei BPCO <90% AA)
e almeno uno di:
- FC >100
- Astenia marcata
- Febbre >37,5°C
- Dispnea

la gestione dovrà essere la seguente: Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA), o altre Unità, ove territorialmente previste, per visita domiciliare. Attivazione del 118 in assenza di USCA o con sintomi respiratori critici (SpO2 <90 %)

ALGORITMI DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI SOSPETTI O ACCERTATI DI COVID-19

Algoritmi realizzati tenuto conto del documento SIMIT del 27 marzo 2020 presente nel testo esteso.

ALGORITMO DI GESTIONE TERRITORIALE DA PARTE DEL MMG DI CASI ACCERTATI DI COVID-19

(Segue dalla pagina precedente)

TIPOLOGIA DI PAZIENTE SOSPETTO COVID	Paziente positivo dimesso dopo ricovero con patologia COVID-19 diagnosticata	Paziente positivo dimesso dopo ricovero con patologia COVID-19 Diagnosticata (Appendice n. 2)
PRESENTAZIONE CLINICA	<ul style="list-style-type: none"> - Febbre > 37,5° - tosse - sintomi da raffreddamento - eupnoico - non alterazioni coscienza 	Asintomatico
GESTIONE	Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA) o altre Unità, ove territorialmente previste, per visita domiciliare o attivazione 118 se peggioramento dei sintomi	Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA), o altre Unità, ove territorialmente previste secondo le modalità previste
TERAPIA FARMACOLOGICA	Monitoraggio terapia prescritta dalle UO ospedaliere Malattie infettive e COVID (interferenze, Interazioni, effetti collaterali) Monitoraggio patologie di base	
EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI E CONTROINDICAZIONI		

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.

Tipologia di paziente	Presentazione clinica	Monitoraggio	Trattamento farmacologico	Effetti collaterali dei farmaci e controindicazioni
Caso sospetto	Tosse secca, sintomi da raffreddamento	<ul style="list-style-type: none"> • Sorveglianza da MMG • Controllo temperatura corporea 2 volte al dì 	Nessuno	Pazienti >65 anni con comorbidità : aumento rischio maggiori effetti collaterali dei farmaci
Caso sospetto paucisintomatico ((early/mild symptomatic))	Controllo temperatura corporea >37,5°C e < 38.6°C, tosse secca stizzosa, sintomi da raffreddamento senza dispnea	<ul style="list-style-type: none"> • Esecuzione tampone (se fattibile a domicilio) • Sorveglianza da MMG • Controllo temperatura corporea 2 volte al dì e atti respiratori 2 volte al dì 	<p>Il trattamento prevede l'esecuzione di tampone. Solo in caso di impossibilità di esecuzione potrà comunque essere iniziato previa valutazione del caso da parte del MMG</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¹ Idrossiclorochina: 400 mg bid il primo giorno poi 200 mg bid dalla seconda alla decima giornata 	<p>¹In associazione con Azitromicina aumenta rischio aritmie, in particolare in pz con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione</p>
Caso sospetto sintomatico e/o probabile	Controllo temperatura corporea ≥ 38.5°C, tosse secca stizzosa continua accompagnata o meno da dispnea	<ul style="list-style-type: none"> • Esecuzione tampone (se fattibile a domicilio) • Sorveglianza e valutazione rischio clinico da MMG (apposita scheda MMG) . • Valutazione clinica da MMG (apposita scheda MMG) • Controllo temperatura corporea 2 volte al dì • Controllo atti respiratori al minuto 4 volte al dì • Eseguire ECG per via telematica (in caso di impossibilità da remoto valutazione da parte del MMG dei fattori di rischio cardiovascolari se opportuno procedere a terapia) • Se in possesso di apparecchiatura portatile, valutazione 4 volte al dì della saturazione (se SpO2< 95 consultare MMG) 	<p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¹ Clorochina 500 mg bid il primo giorno poi 250 mg bid dalla seconda alla decima giornata <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> • ² Azitromicina 500 mg per 5 giorni da assumere durante il pasto principale <ul style="list-style-type: none"> • Aumentare idratazione <p>Antibiotici in alternativa ad Azitromicina per controindicazioni o allergie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefixima 400 mg per 5 giorni se controindicazioni ad Azitromicina • Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/ 800 mg, 1cp 2 volte al per 5 giorni • in caso di controindicazioni a azitromicina ed allergia a cefixoral <p>Lo schema sopra indicato potrà essere modificato o integrato, anche con farmaci attualmente in uso, in base a nuove evidenze della letteratura scientifica.</p>	<p>² Nausea, aumenta rischio aritmie, in particolare in pazienti con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione</p>

