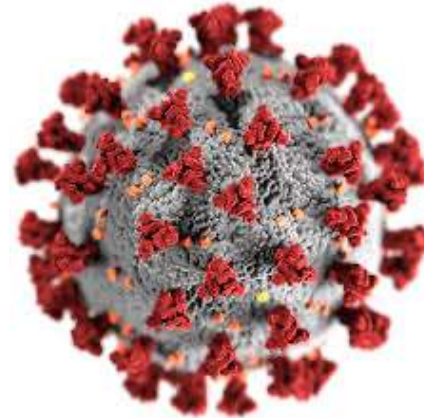




Vision SIMDO su COVID-19

Versione 220420



Agenda

- 
- COVID-19: dalla biologia alla clinica
 - Peculiarità della relazione COVID-19 - diabete
 - Modello SIMDO di gestione della persona con diabete in tempi di Covid-19
 - Modello SIMDO di gestione ospedaliera del COVID-19 – caso confermato

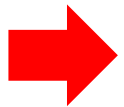
Agenda



- COVID-19: dalla biologia alla clinica
 - Introduzione
 - Patogenesi
 - Clinica
- Peculiarità della relazione COVID-19 - diabete
- Modello SIMDO di gestione ospedaliera del COVID-19 – caso confermato
- Modello SIMDO di gestione della persona con diabete in tempi di Covid-19

Agenda

- COVID-19: dalla biologia alla clinica



- Introduzione
 - Patogenesi
 - Clinica
- Peculiarità della relazione COVID-19 - diabete
 - Modello SIMDO di gestione ospedaliera del COVID-19 – caso confermato
 - Modello SIMDO di gestione della persona con diabete in tempi di Covid-19

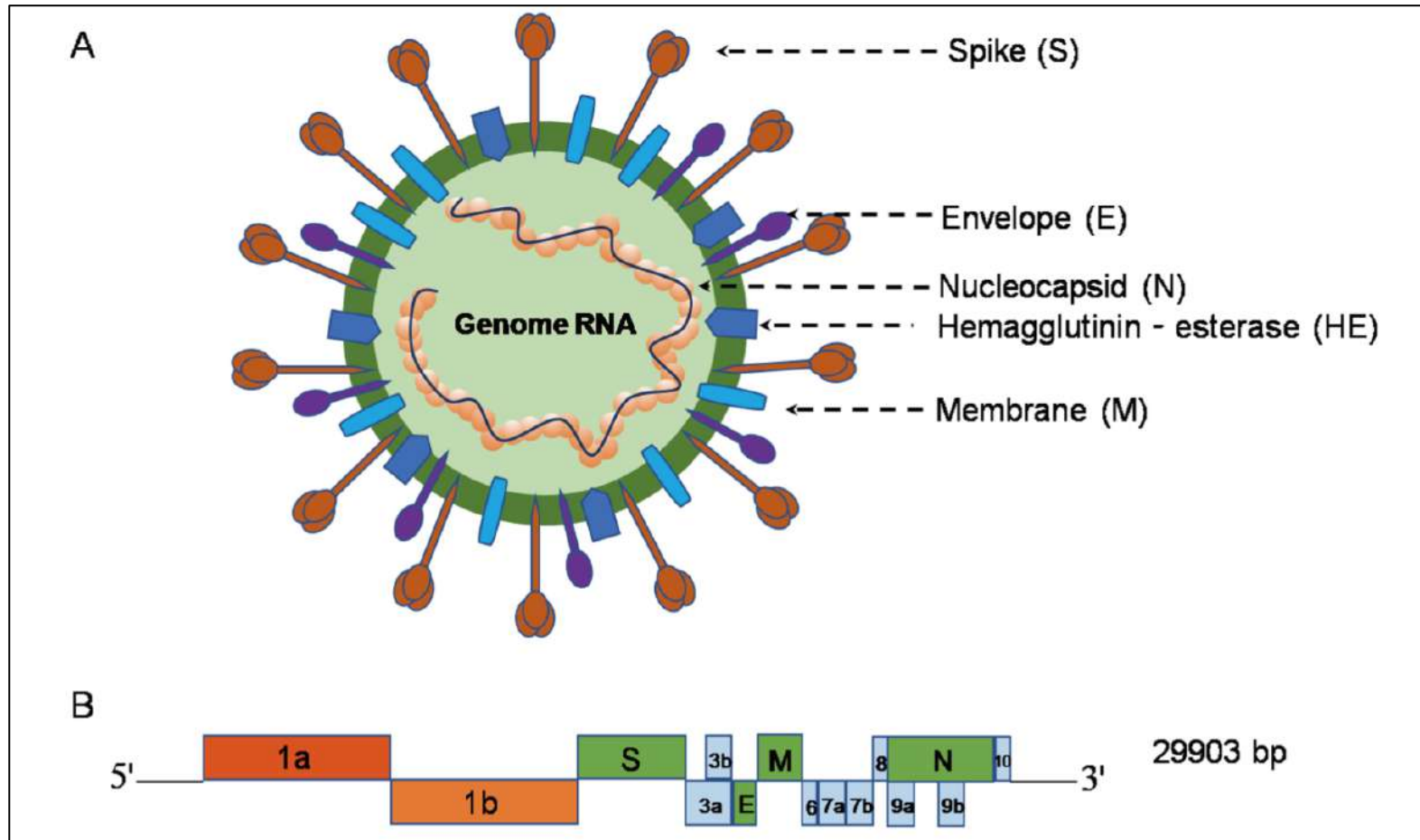
I coronavirus

- Coronavirus sono una vasta famiglia di virus noti per causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome respiratoria mediorientale (MERS, *Middle East respiratory syndrome*) e la Sindrome respiratoria acuta grave (SARS, Severe acute respiratory syndrome).
- Virus RNA a filamento positivo, con aspetto simile a una corona al microscopio elettronico.
- Tassonomia:
 - Famiglia: *Coronaviridae*
 - sottofamiglia: *Orthocoronavirinae*
 - generi: Alpha-, Beta-, Delta- e Gamma-coronavirus.
- Infettano l'uomo e alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi).
- Hanno dimostrato di essere in grado di infettare l'uomo:
 - HCoV-OC43, HCoV-HKU1 SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (*Betacoronavirus*);
 - HCoV-229E e HCoV-NL63 (*Alphacoronavirus*);
- Possono causare raffreddori comuni ma anche gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore

Il SARS-CoV-2

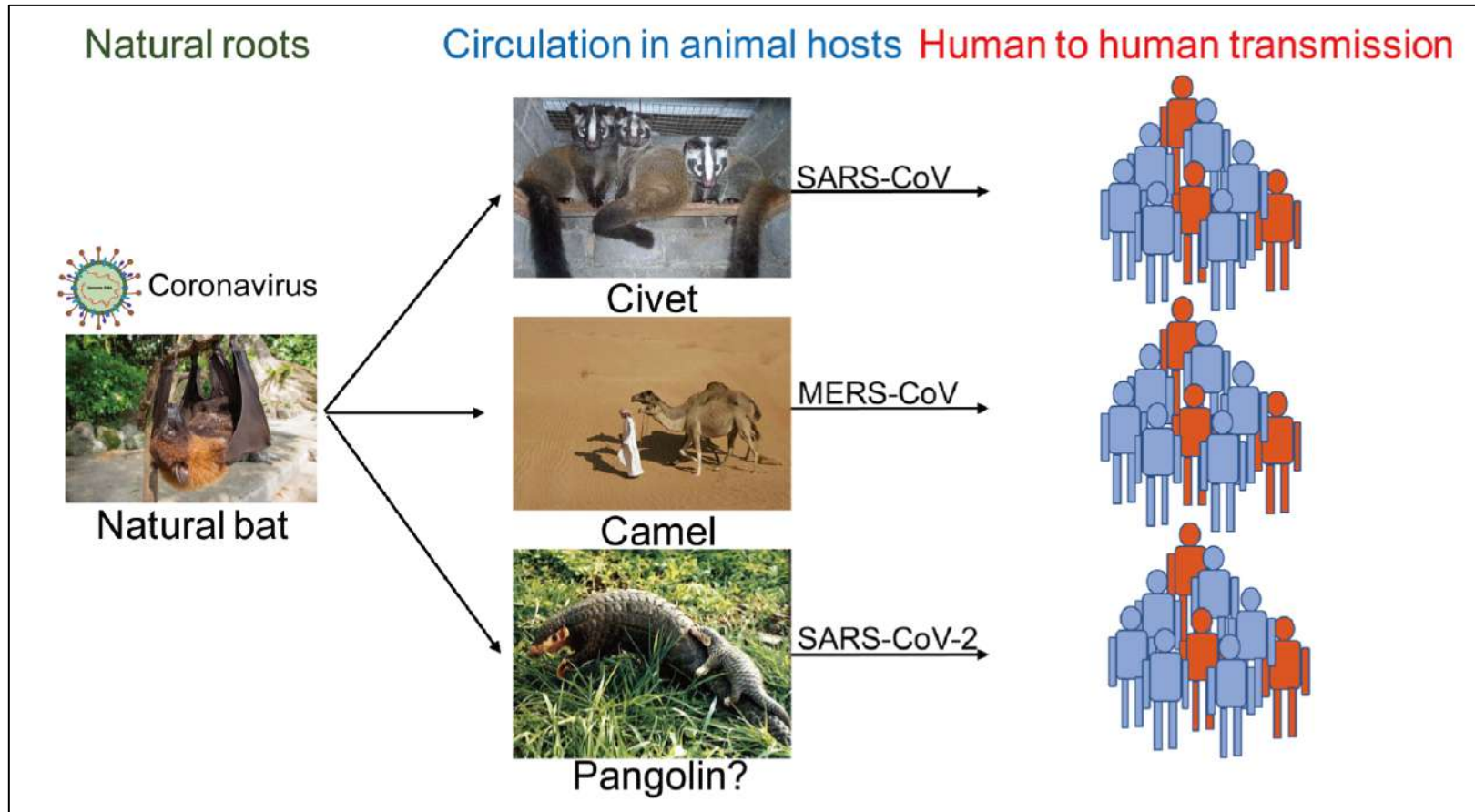
- SARS-CoV-2 (precedentemente 2019-nCoV), non è mai stato identificato prima di essere segnalato a Wuhan, in Cina, a dicembre 2019.
- Nella prima metà del mese di febbraio l'[*International Committee on Taxonomy of Viruses \(ICTV\)*](#), che si occupa della designazione e della denominazione dei virus (ovvero specie, genere, famiglia, ecc.), ha assegnato al nuovo coronavirus il nome definitivo: **"Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2" (SARS-CoV-2)**.
- A indicare il nome è stato un [gruppo di esperti](#) incaricati di studiare il nuovo ceppo di coronavirus. Secondo questo pool di scienziati il nuovo coronavirus è fratello di quello che ha provocato la Sars (SARS-CoVs), da qui il nome scelto di SARS-CoV-2.
- L'11 febbraio l'OMS ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus è stata chiamata **COVID-19**. La nuova sigla è la sintesi dei termini CO-rona VI-rus D-isease e dell'anno d'identificazione, 2019.
- «SARS-CoV-2 ha il 79.5% e 50% di identità di sequenza con SARS-CoV e MERS-CoV.»

II SARS-CoV-2 – Virione e Genoma



Coronavirus particle and genome **(A)** The -coronavirus particle. -coronavirus is an enveloped, nonsegmented, positive-sense single-stranded RNA virus genome in a size ranging from 29.9 kb. The virion has a nucleocapsid composed of genomic RNA and phosphorylated nucleocapsid (N) protein, which is buried inside phospholipid bilayers and covered by the spike glycoprotein trimmer (S). The membrane (M) protein hemagglutinin-esterase (HE) and the envelope (E) protein are located among the S proteins in the virus envelope. **(B)** 5' and 3' terminal sequences of the SARS-CoV-2 genome. The gene order is 5'-replicase ORF1ab-S-envelope(E)-membrane(M)-N-3'. ORF3ab, ORF6, ORF7ab, ORF8, ORF9ab, and ORF10 are located at the predicted positions shown in the picture. 1a, 1b, 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9a, 9b, 10 in the picture represent different ORF genes.

II SARS-CoV-2 - Ecologia



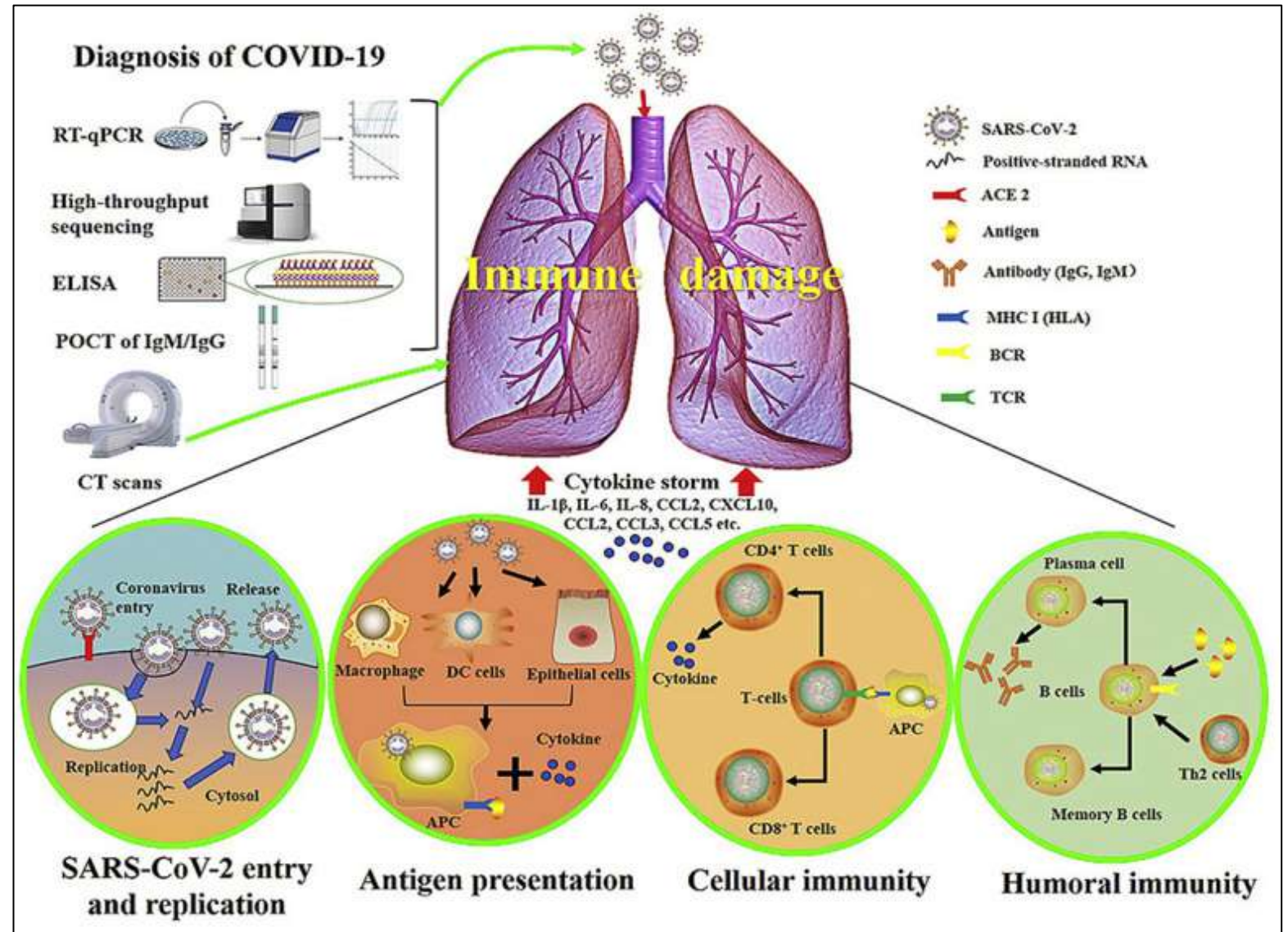
Ecology of emerging coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 are all bat origin coronaviruses, which cause human infections after circulation in animal hosts of civet, camel, and pangolin.

Agenda

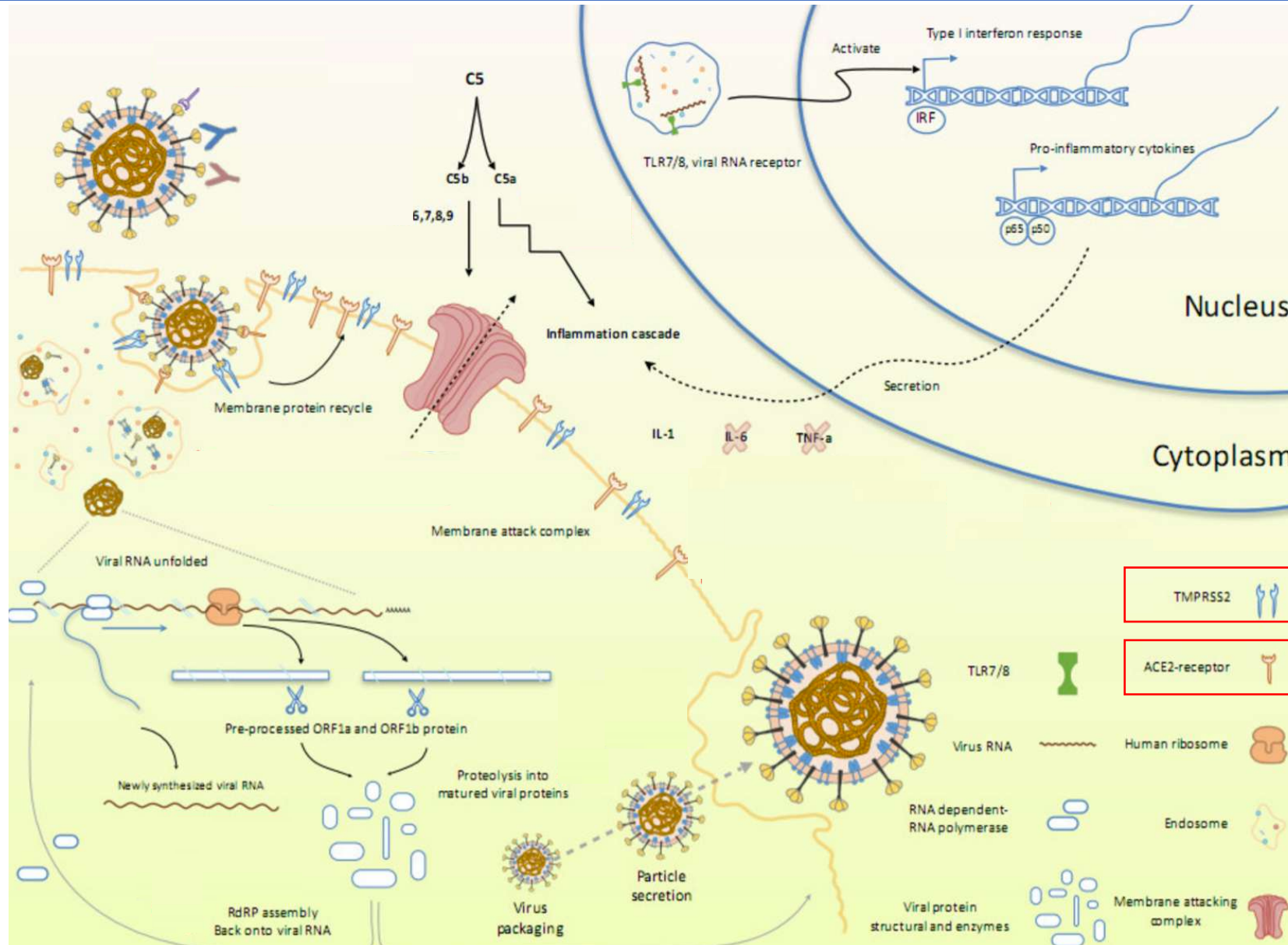
- COVID-19: dalla biologia alla clinica
 - Introduzione
 -  • Patogenesi
 - Clinica
- Peculiarità della relazione COVID-19 - diabete
- Modello SIMDO di gestione ospedaliera del COVID-19 – caso confermato
- Modello SIMDO di gestione della persona con diabete in tempi di Covid-19

II SARS-CoV-2 – Patogenesi

- Ingresso e replicazione virale
- Presentazione antigenica
- Immunità cellulare
- Immunità umorale
- Tempesta citochinica



II SARS-CoV-2 – Ingresso nella cellula



- TMPRSS2
- ACE2-receptor

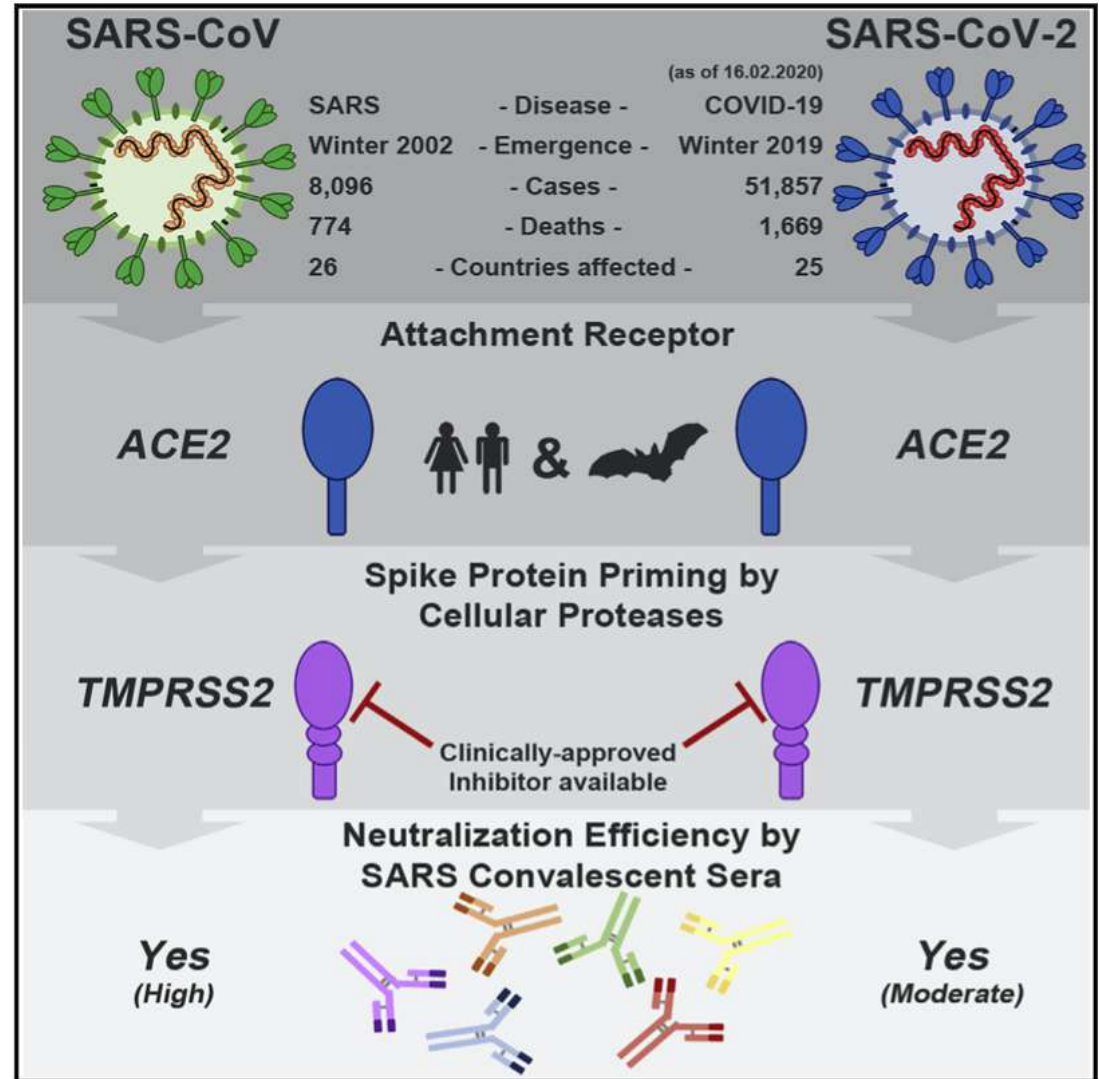
Il SARS-CoV-2 – Ingresso nella cellula

Cell

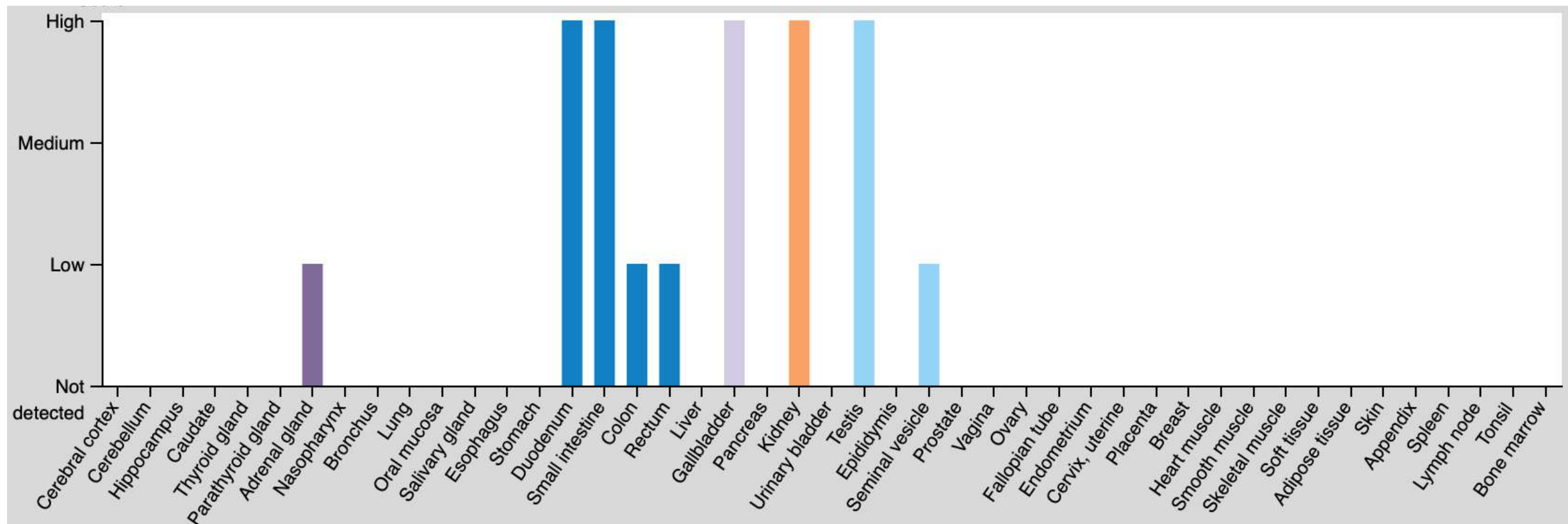
SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor

Highlights

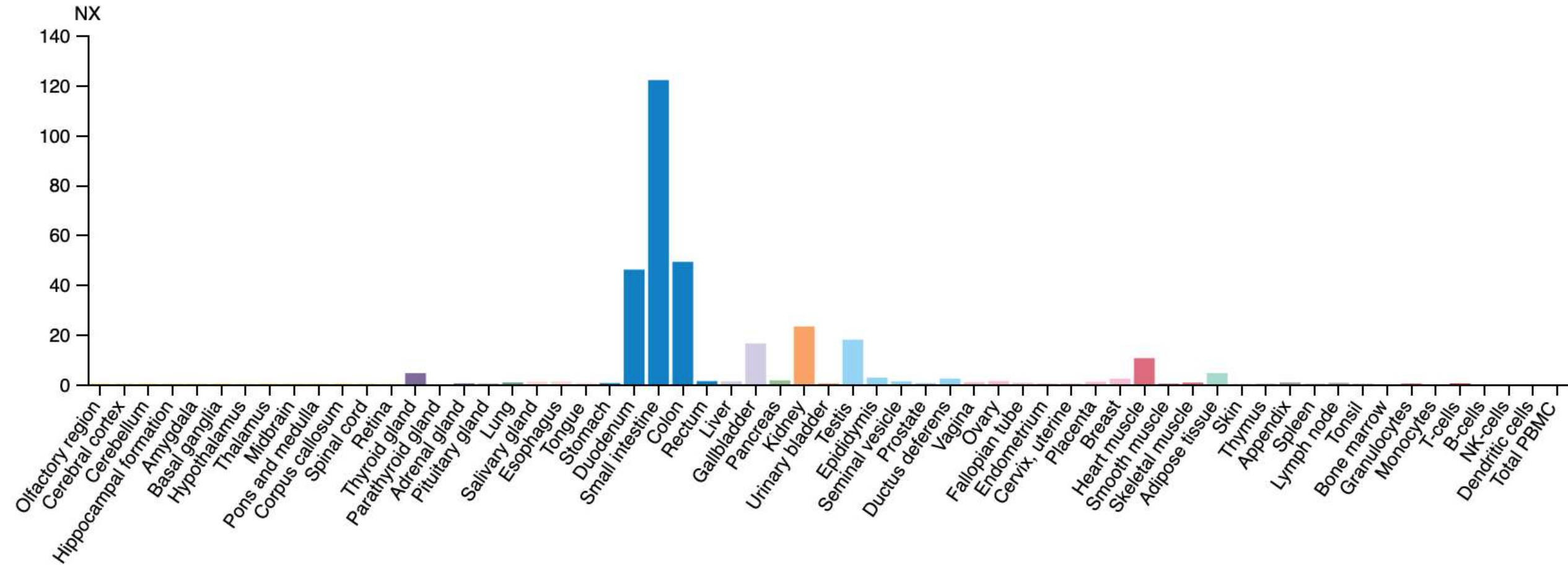
- SARS-CoV-2 uses the SARS-CoV receptor ACE2 for host cell entry
- The spike protein of SARS-CoV-2 is primed by TMPRSS2



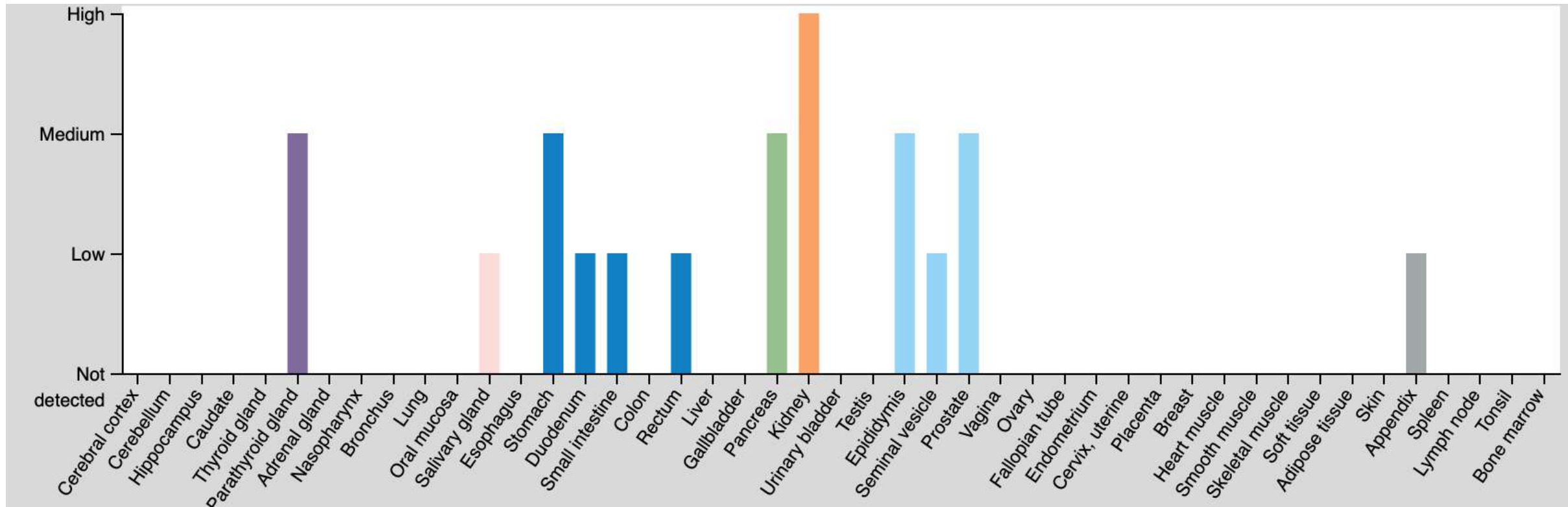
Espressione della proteina ACE2



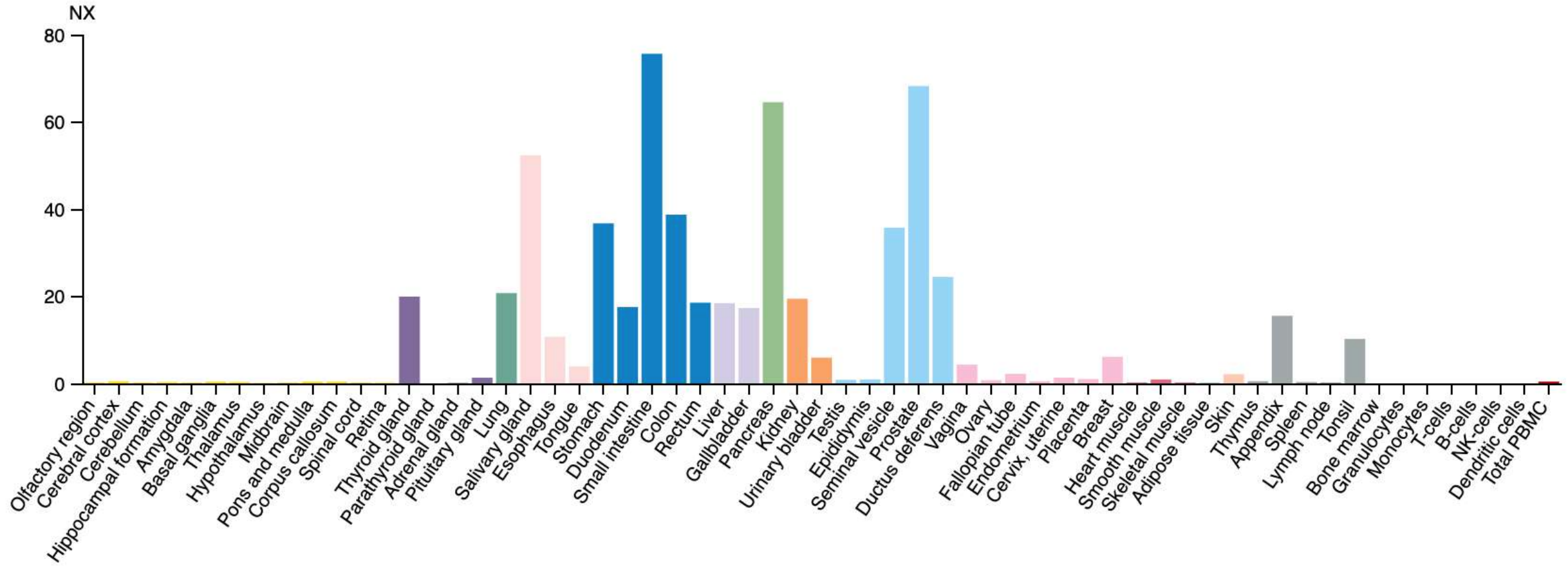
Espressione dell'RNA dell'ACE2



Espressione della proteina TMPRSS2



Espressione dell'RNA del TMPRSS2



SIMDO

MODELLO SIMDO DI GESTIONE OSPEDALIERA DEL COVID-19 -CASO CONFERMATO -

Versione 5 - 230420

Dal PS all'Area Medica COVID-19



FAILURE
IS
NOT
AN
OPTION



KENNEDY SPACE CENTER

Criticità

- 1) Necessità di non contagiare pazienti non COVID-19 e di non contagiare i sanitari**
- 2) Due risorse fondamentali ma limitate: sanitari e DPI**
- 3) La gestione ospedaliera del COVID-19 necessita di diversi livelli di intensità di cura**
- 4) Condizioni di stress lavorativo molto elevato, con elevato rischio di errore e ridotta efficienza lavorativa**
- 5) Necessità di impiego dei DPI, con difficoltà nel riconoscimento dei sanitari e dei pazienti ed allungamento dei tempi di ingresso e uscita dall'area rossa**

Criticità → soluzioni

1) Necessità di non contagiare pazienti non COVID-19 e di non contagiare i sanitari → separare i pazienti COVID-19 dai non COVID-19 e proteggere i sanitari

- destinare **spazi esclusivi** per i pazienti COVID-19
 - . area rossa (ad alto rischio di contagio): degenza, aree di svestizione, impianti di ventilazione dedicati, locali annessi, obbligatorio uso dei DPI
 - . area blu (non ad alto rischio di contagio): locali che serviranno a supportare tutto ciò che avviene nell'area rossa,
- progettare ed ideare **percorsi dedicati** nell'ambito dell'area di degenza e dei servizi (radiologia, laboratorio di analisi) all'interno di un intero ospedale COVID-19 o una parte definita e delimitata dell'ospedale.

Criticità → soluzioni

- **addestrare e riaddestrare** il personale dedicato all'area COVID-19 all'uso dei DPI;
- Implementare un'organizzazione **logistica di supporto** per i DPI
- Implementare un'organizzazione di **pulizia specifica** per l'area rossa e per l'area blu;
- Implementare un sistema di sicurezza (guardie giurate) per il **controllo degli accessi all'ospedale**

Criticità → soluzioni

2) Due risorse fondamentali ma limitate: sanitari e DPI → ottimizzarne l'uso !

- ridurre al massimo il numero di sanitari a contatto
- ridurre al massimo il tempo di esposizione di ciascun sanitario
- ottimizzare i tempi di intervento a contatto col paziente
- incrementare gli interventi a distanza dal paziente
- ottimizzare la coordinazione verticale ed orizzontale tra i sanitari, che debbono lavorare in team, anche a distanza

Criticità → soluzioni

3) La gestione ospedaliera del COVID-19 necessita di diversi livelli di intensità di cura

→ realizzare un modello di gestione per intensità di cura:

- area ad alta intensità/terapia intensiva
- area subintensiva
- area a media intensità/area medica

Criticità → soluzioni

4) Condizioni di stress lavorativo molto elevato, **con elevato rischio di errore e ridotta efficienza lavorativa → Il personale va supportato dall'intera organizzazione**

- ripartire equamente tra i sanitari il carico di lavoro più stressante (quello a diretto contatto col paziente)
- prevedere un sistema di supporto reciproco e continuo tra i sanitari, soprattutto nei momenti critici (vestizione e svestizione; visita medica in reparto Covid...)
- ridurre al minimo gli adempimenti burocratici

Criticità → soluzioni

5) Necessità di impiego dei DPI, con difficoltà nel riconoscimento dei sanitari e dei pazienti ed allungamento dei tempi di ingresso e uscita dall'area rossa

- applicare sul sovracamice dei sanitari un cerotto col proprio cognome e ruolo (medico, infermiere, OSS), prima di entrare in area rossa
- porre la scheda NEWS a letto del malati
- adattare la tempistica di arrivo in ospedale dei sanitari per evitare ritardi nella monta-smonta

Elementi chiave del successo

- **Fare ciò che facevamo (bene) prima, adattandolo** alla specificità del COVID-19
- Corretta **valutazione iniziale in PS** e successivo avvio al più appropriato setting assistenziale
- Puntualità nella rilevazione dei parametri vitali ed annotazione nella **scheda NEWS**
- **Coordinazione e stretta collaborazione** tra tutti i sanitari, sia in senso verticale che orizzontale, con necessità di aderire alla medesima procedura
- **Utilizzo uniforme della cartella clinica elettronica** come strumento di condivisione clinica e medico-infermieristica

Elementi chiave del successo

- Ciascuno deve fare la propria parte nell'implementazione delle procedure di **salvaguardia del personale**
→ **il nostro successo si misurerà anche nel minore numero possibile di sanitari infetti**

«Il primo campo di battaglia è l'ospedale. I nostri soldati sono gli operatori sanitari. Per vincere questa guerra, il campo di battaglia è l'ospedale. I nostri soldati sono gli operatori sanitari. Per vincere questa guerra, dobbiamo prima assicurarci che al personale medico siano garantite risorse sufficienti sia di protezione che di tecnologia.. Dobbiamo assicurarci che l'ospedale sia il campo di battaglia dove eliminiamo il virus, non dove il virus ci sconfigge».

Tingbo Liang. COVID-19. Manuale di prevenzione e trattamento

- 
- Ciclo di lavoro PS-Degenza Area Medica COVID-19
 - Percorso del caso confermato
 - Quale terapia ?
 - Strumenti utili

1. **Ore 7.30 → visita in PS.** Il Direttore UOC stabilisce quali, tra i pazienti in PS, debbano essere ricoverati o trasferiti o dimessi dal PS
2. **Ore 08-10 → briefing.** Il Direttore UOC effettua un briefing con il Coordinatore Area Medica, il Coordinatore Infermieristico, i Medici montanti e smontanti notte, e:
 - fissa le criticità gestionali e le azioni da implementare per superarle
 - fissa le linee di percorso diagnostico-terapeutico per ciascun paziente
 - stabilisce pazienti da dimettere
3. **Ore 08-14 → visita.** Il Medico in Area Blu e quelli in Area Rossa implementano il percorso diagnostico- terapeutico (vedi «Percorso del caso confermato»):
 - dalle ore 8 alle ore 11: almeno due medici in Area Rossa ed uno in Area Blu
 - dalle ore 11 alle ore 14: il medico in Area Blu sostituisce i medici in Area Rossa

Quando i due Medici in Area Rossa passano, alle ore 11, in Area Blu, aggiornano, con il Medico in Area Blu, le consegne, su un file in formato word che, dopo la memorizzazione sul pc, viene inviato sulla mail dell'area medica COVID-19 , così che possa essere condiviso in entrambe le aree.

4. **Ore 14-20 → visita.** Il Medico in Area Blu e quello in Area Rossa implementano il percorso diagnostico-terapeutico (vedi «Percorso del caso confermato»).

- dalle ore 14 alle ore 17: almeno un medico in Area Rossa ed uno in Area Blu
- dalle ore 17 alle ore 20: il medico in Area Blu sostituisce il medico in Area Rossa

Poco prima della 20, il Medico in Area Rossa stila le consegne, su un file in formato word che, dopo la memorizzazione sul pc, viene inviato sulla mail dell'area medica COVID-19, così che possa essere condiviso in entrambe le aree.

5. **Ore 20-8 → visita.** Un Medico in Area Blu ed uno in Area Rossa implementano il percorso diagnostico-terapeutico (vedi «Percorso del caso confermato»).

Nei tre segmenti orari 20-24, 24-04, 04-08: si alternano un medico in Area Rossa, uno in Area Blu, uno in stanza MG.

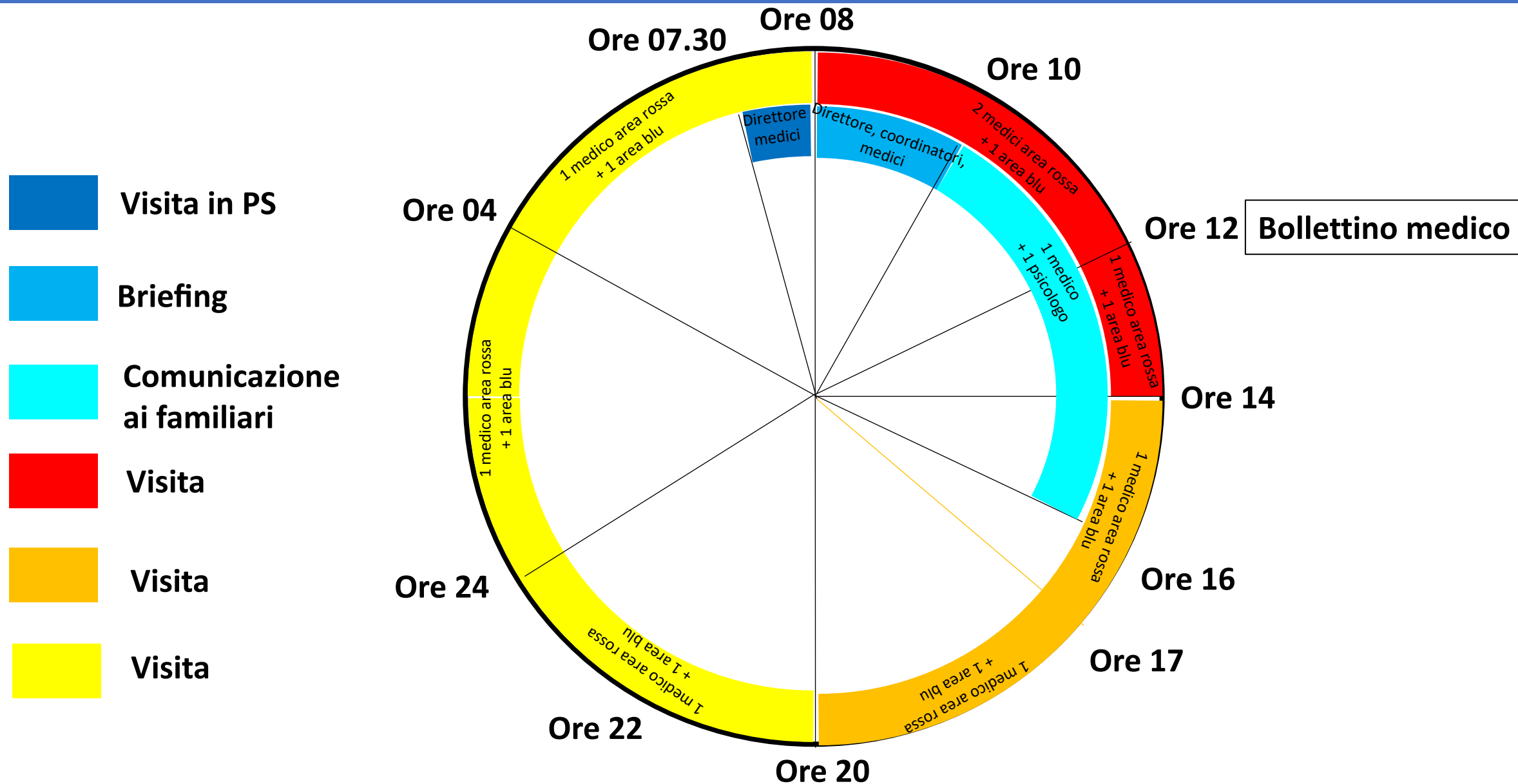
Poco prima della 20, il Medico in Area Rossa stila le consegne, su un file in formato word che, dopo la memorizzazione sul pc, viene inviato sulla mail dell'area medica COVID-19 mai, così che possa essere condiviso in entrambe le aree.

9. **Ore 10-16 → comunicazione ai familiari**, un Medico in Area Blu ed uno Psicologo, specificatamente preposti alla comunicazione clinica (il medico) ed al supporto psicologico (psicologo), dopo avere avuto contezza delle condizioni dei pazienti degenti, emerse durante il briefing e riassunte nelle consegne, contattano proattivamente i familiari, utilizzando esclusivamente il numero telefonico registrato nella scheda anagrafica.
10. **Ore 12 → bollettino medico**. Il Direttore, sulla base del foglio consegne, emana il bollettino medico e lo invia alla Direzione Sanitaria

11. Ore 7: orario ottimale per **EGA/EAB**, insieme a prelievo venoso

12. Ore 11-14 e 17-20: Orari ottimali per **rx torace** in reparto e per **ECG di controllo**

Ciclo di lavoro



- Ciclo di lavoro PS-Degenza Area Medica COVID-19
-  • Percorso del caso confermato
 - Quale terapia ?
 - Strumenti utili

Percorso del caso confermato

STEP 1. Paziente in PS, caso confermato



STEP 2. Indirizzare il paziente in funzione del fenotipo



STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19



STEP 4. Gestione successiva in Area Medica COVID-19



STEP 5. Dimissione

STEP 1. Paziente in PS, caso confermato

Il MEDICO DEL PS deve:

- 1. Compilare, su HERO (o su altra cartella clinica elettronica), le schede:**
 - Anagrafica (attenzione al telefono del familiare di riferimento !)
 - Anamnesi, comprendente le principali comorbidità/pregressi interventi, anamnesi farmacologica, allergie note, anamnesi patologica prossima
 - Esito del tempone)
 - Esame Obiettivo
- 2. Richiedere e valutare:**
 - Profilo ematochimico PS COVID-19 (→ Slide SU2) + eventuali altri esami sulla base del sospetto clinico
 - EGA/EAB
 - ECG (scannerizzare il tracciato ed inviarlo alla mail della UOC Cardiologia, dopo avere fatto richiesta consulenza cardiologica su HERO)
- 3. Richiedere ed eseguire esami di imaging** secondo indicazioni (→ Slide SU5)
- 4. Richiedere consulenza rianimatoria** se indicato (→ Slide SU12)

STEP 1. Paziente in PS, caso confermato

L'INFERMIERE DEL PS deve:

- 1. Rilevare i parametri vitali** sulla scheda NEWS (→ slide SU14) ed annotarli su HERO, nella scheda diario attività
- 2. Applicare catetere venoso** (e arterioso, se presenti indicazioni alla consulenza rianimatoria)(→ Slide SU 12)
- 3. Praticare prelievi venoso ed arterioso**
- 4. Eseguire ECG**
- 5. Praticare altri cateterismi o somministrare terapie** laddove indicato

Percorso del caso confermato

STEP 1. Paziente in PS, caso confermato



STEP 2. Indirizzare il paziente in funzione del fenotipo



STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19



STEP 4. Gestione successiva in Area Medica COVID-19



STEP 5. Dimissione

Indirizzare il paziente in funzione del fenotipo

Stadio I

- Paziente con febbre, tosse, mal di gola, congestione nasale, malessere, mal di testa, dolore muscolare
- Non segni di disidratazione, polmonite, sepsi o dispnea, ipossia da EGA (o SpO2 >92-96 % in AA)
- Rx torace standard o eco polmonare negativi
- **Dimettere** in quarantena (stabilire collegamento con USCA e MMG/PLS) a meno della presenza di comorbidità che possano essere associate al passaggio ad un livello di gravità superiore o che necessitino di trattamento specifico in regime di ricovero

Stadio IIA

- Paziente con febbre, addensamenti polmonari all'RX torace oppure ipossia da EGA (o SpO2 ≤ 92-96% in AA) o P/F > 200 e/o FR 25-30 atti/minuto
- Non necessita di supporto ventilatorio, può necessitare di O2 terapia < 15 lt/min.
- Ricoverare in **Area Medica** con O2 terapia
- Monitoraggio con NEWS

Indirizzare il paziente in funzione del fenotipo

Stadio IIB

- Paziente con febbre e/o FR > 30 atti/min , P/F 100-200, e/o addensamenti polmonari multipli a RX torace.
- Ricoverare in **Area Subintensiva** quando attivata in Ospedale con CPAP/NIV.
- Stretto monitoraggio con NEWS.

Stadio III

- Paziente con insufficienza respiratoria grave o ARDS, P/F <100, alta probabilità di supporto invasivo
- Ricoverare in **Terapia Intensiva**.
- Stretto monitoraggio con NEWS

Nel caso di insufficienza respiratoria ingravescente nonostante O2 terapia e NIV massimali o segni di insufficienza d'organo → identificare elementi prognostici e coinvolgere paziente, familiari e rianimatore nella decisione del percorso clinico, anche in ragione della **proporzionalità delle cure** e del **non accanimento** terapeutico.

Percorso del caso confermato

STEP 1. Paziente in PS, caso confermato



STEP 2. Indirizzare il paziente in funzione del fenotipo



STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19



STEP 4. Gestione successiva in Area Medica COVID-19



STEP 5. Dimissione

Principi fondamentali della gestione in Area Medica COVID-19

1. Ad ogni turno di guardia saranno presenti almeno due medici (tre nel turno 8-14), un **MEDICO IN AREA BLU** ed almeno un **MEDICO IN AREA ROSSA** (due nel turno 8-14) , in collegamento telefonico e videochat, e con condivisione della cartella HERO.
2. Il **MEDICO IN AREA BLU** deve coordinare e supportare il **MEDICO IN AREA ROSSA**, che rappresenta il braccio operativo dell'organizzazione.
3. **L'INFERMIERE IN AREA ROSSA** deve eseguire tutti i «normali» compiti infermieristici, con particolare attenzione a:
 - compilazione, in ogni sua parte, della cartella infermieristica cartacea;
 - puntuale rilevazione dei bisogni del paziente;
 - compilazione della **scheda NEWS** e **valutazione della frequenza di rivalutazione**

STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19

Il **MEDICO IN AREA BLU** deve:

1. Compilare la cartella clinica cartacea:

- frontespizio
- parte anagrafica
- consenso informato
- scheda TEV
- scheda rischio emorragico
- schede consenso informato specifico farmaci ad uso compassionevole

2. Portare la cartella clinica cartacea in area rossa quando sostituirà il medico in area rossa e fare firmare al paziente i consensi informati

STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19

Il **MEDICO IN AREA BLU** deve:

4. **Importare, su Hero**, quanto scritto dal medico in PS, utilizzando la funzione «importa»
5. **Compilare, su HERO, la scheda decorso clinico**, sulla quale annotare:
 - problemi attivi
 - percorso diagnostico-terapeutico
5. **Prescrivere profilo ematochimico di routine COVID-19** (→ Slide SU3) (eventualmente aggiungendo esami presenti nel profilo ematochimico COVID-19 non eseguiti in PS) + altri esami ematochimici in funzione delle comorbidità, per il giorno successivo
6. **Prescrivere imaging** (→ Slide SU5), se non precedentemente eseguito, con l'obiettivo di eseguire rx torace a letto dei pazienti, raggruppandoli con altri
7. **Prescrivere** terapia iniziale sulla scheda decorso clinico:
 - misure generali (→ Slide T7)
 - ossigenoterapia (→ slide T9)
 - terapia della polmonite (→ Slide T57 e T59)
 - per le comorbidità

STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19

Il **MEDICO IN AREA ROSSA** deve:

8. **Verificare le condizioni del paziente**

9. **Allocare il paziente**, cercando di raggruppare nella stessa stanza pazienti omogenei per caratteristiche cliniche **ed annotarne l'allocazione** sulla lavagna magnetica presente in area rossa

11. **Trascrivere la terapia sul FUT**

12. **Aggiornare le consegne**, su un file in formato word che, dopo la memorizzazione sul pc, viene inviato sulla dell'area medica COVID-19, così che possa essere condiviso in entrambe le aree.

STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19

L' INFERMIERE IN AREA ROSSA deve:

- 1. Verificare le condizioni del paziente all'ingresso in reparto**
- 2. Eseguire tutti i «normali» compiti infermieristici, con particolare attenzione a:**
 - compilazione, in ogni sua parte, della cartella infermieristica cartacea
 - rilevazione e soddisfazione dei bisogni del paziente
- 3. Rilevare i parametri vitali** sulla scheda NEWS (→ Slide SU14) ed annotarli su HERO, nella scheda diario attività
- 4. Stabilire la successiva frequenza** di rilevazione NEWS (→ Slide SU14)

→ i punti 3 e 4 sono fondamentali per tutte le successive decisioni cliniche !

Percorso del caso confermato

STEP 1. Paziente in PS, caso confermato



STEP 2. Indirizzare il paziente in funzione del fenotipo



STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19



STEP 4. Gestione successiva in Area Medica COVID-19



STEP 5. Dimissione

STEP 4. Gestione successiva in Area Medica COVID-19

Il **MEDICO IN AREA BLU** deve supervisionare e supportare il medico in area rossa, attraverso un costante contatto tra i due medici (telefonico e via chat):

1. **Visionare e valutare** tutto ciò che compare sulla cartella HERO durante il turno di servizio, per prevenire eventuali errori
2. **Caricare su HERO gli esiti degli esami radiologici**
3. **Allertare il medico in area rossa** circa la necessità di:
 - a. intensificare la frequenza di controllo dei parametri vitali annotati su scheda NEWS (→ Slide SU14)
 - b. rivalutare se tendenza al passaggio stadio IIA→IIB→III, e se Red Flags (→ Slide SU10), quindi:
 - intensificare i controlli clinici/biumorali/radiologici
 - reimpostare la terapia
 - c. ripetere ECG per rivalutazione QTc se indicato (→ Slide SU 11)
 - d. richiedere consulenza del rianimatore se indicato (→ Slide SU12) e trasferire in Area Intensiva se indicato (→ Slide SU13)

STEP 4. Gestione successiva in Area Medica COVID-19

Il **MEDICO IN AREA ROSSA** deve:

1. **Tenere conto delle consegne** su file in cartella condivisa
2. **Rivalutare, per ciascun paziente, tutte le informazioni contenute su HERO e, in particolare:**
 - la scheda diario attività e la rilevazione NEWS
 - se sono pervenuti nuovi esami bioumorali
4. **Compilare su HERO la scheda decorso clinico**, annotando:
 - tutto ciò che ritiene rilevante
 - parametri EGA/EAB (almeno pH, PaO₂, PaCO₂, BE, lattatemia) misurati col device in area «rossa»
 - variazioni di terapia (turno 14-20, 20-8)
 - terapia completa (turno 8-14)

STEP 4. Gestione successiva in Area Medica COVID-19

Il **MEDICO IN AREA ROSSA** deve:

5. Valutare se:

- a. intensificare la frequenza di controllo dei parametri vitali annotati su scheda NEWS (→ Slide SU14)
- b. rivalutare se tendenza al passaggio stadio IIA→IIB→III, e se Red Flags (→ Slide SU10), quindi:
 - intensificare i controlli clinici/biumorali/radiologici
 - reimpostare la terapia
- c. ripetere ECG per rivalutazione QTc se indicato (→ Slide SU11)
- d. richiedere consulenza del rianimatore se indicato (→ Slide SU12) e trasferire in Area Intensiva se indicato (→ Slide SU13)

6. Aggiornare le consegne, su un file in formato word che, dopo la memorizzazione sul pc, viene inviato sulla mail dell'area medica COVID-19 , così che possa essere condiviso in entrambe le aree.

Nel caso del turno 8-14, le consegne verranno stilate dal Medico in Area Blu **insieme** ai due Medici che sono usciti dall'Area Rossa dopo le 11.

L' INFERMIERE IN AREA ROSSA deve:

1. **Verificare le condizioni del paziente**
2. **Eseguire tutti i «normali» compiti infermieristici, con particolare attenzione a:**
 - compilazione, in ogni sua parte, della cartella infermieristica cartacea
 - rilevazione e soddisfazione dei bisogni del paziente
3. **Rilevare i parametri vitali** sulla scheda NEWS (→ Slide SU14) ed annotarli su HERO, nella scheda diario attività
4. **Stabilire la successiva frequenza** di rilevazione NEWS (→ Slide SU14)

→ i punti 3 e 4 sono fondamentali per tutte le successive decisioni cliniche !

Percorso del caso confermato

STEP 1. Paziente in PS, caso confermato



STEP 2. Indirizzare il paziente in funzione del fenotipo



STEP 3. Ingresso in Area Medica COVID-19



STEP 4. Gestione successiva in Area Medica COVID-19



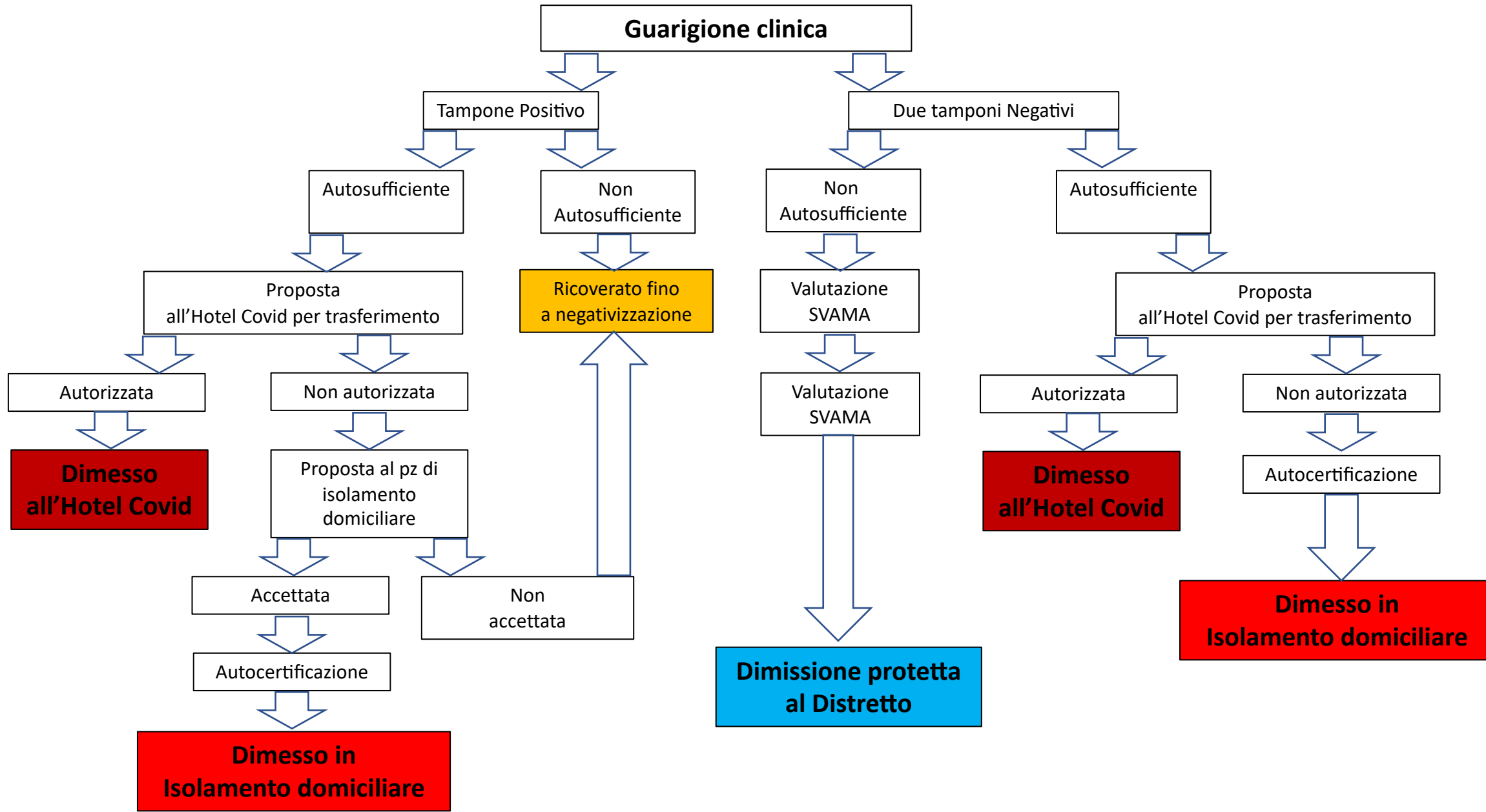
STEP 5. Dimissione

STEP 5. Pre-dimissione

Durante il briefing del mattino, e dopo che il Direttore ha individuato i pazienti potenzialmente dimissibili nei giorni successivi, il **MEDICO IN AREA BLU:**

- verifica che siano stati eseguiti esami di controllo pre-dimissione:
 - profilo ematochimico COVID-19 (→ Slide SU3) o altri esami bioumorali specificatamente rilevanti
 - imaging (→ Slide SU5)
 - tampone faringeo, indispensabile per la dimissione di pazienti non autosufficienti
- richiede e fa eseguire gli esami eventualmente mancanti.

Step 5. Percorso di dimissione



STEP 5. Dimissione

Il **MEDICO IN AREA BLU** il giorno della dimissione, meglio se il precedente, deve:

5. Assicurarsi che il paziente sia dotato di **vestiario pulito** (non infetto), se dimesso a domicilio
6. **Predisporre il trasferimento** dove può essere proseguito (se necessario) l'isolamento
 - All'HotelCovid
 - al proprio domicilio o in altra struttura dedicata

STEP 5. Dimissione

Il **MEDICO IN AREA ROSSA** deve:

8. **Stampare la cartella HERO**
9. **Conservare tutti i documenti cartacei** (nella stanza dell'area rossa sita in fondo al corridoio del reparto), in una busta chiusa ed in apposito armadio in attesa di inviarli alla Direzione Medica di Presidio dopo un periodo di tempo che sarà stabilito dal Direttore Medico
10. Fare **conservare**, in apposito ambiente in area rossa, in busta di plastica sigillata, gli effetti personali del paziente, che potranno essere consegnati al paziente e/o ai familiari, dopo un mese dalla dimissione ed eventuale sanificazione.

STEP 5. Dimissione in caso di decesso

Nel caso di decesso del paziente, Il **MEDICO IN AREA ROSSA** deve:

8. Eseguire **ECG continuo per almeno 20'**
9. **Incaricare il medico in area blu** di comunicare il decesso ai familiari
10. **Trasferire il cadavere nella stanza ex-medico di guardia**, facendolo chiudere all'interno dell'apposito sacco di plastica
11. **Trasferire il cadavere in camera mortuaria**, utilizzando il montacarichi
12. Compilare, dopo che è tornato in area blu, la **documentazione burocratica-amministrativa** (scheda ISTAT, certificato di morte, certificato necroscopico, comunicazione INPS, SDO (→ Slide SU18), le cui copie sono nell'armadio della stanza coordinamento medico), ed inviarla in Direzione Sanitaria, dopo averne fatto una copia che dovrà poi essere inserita nella documentazione cartacea lasciata all'interno dell'area rossa
13. Fare **conservare**, in apposito ambiente in area rossa, in busta di plastica sigillata, gli effetti personali del paziente, che potranno essere consegnati al paziente e/o ai familiari, dopo un mese dalla dimissione ed eventuale sanificazione.

STEP 5. Dimissione in caso di decesso

Nel caso di decesso del paziente, Il **MEDICO IN AREA BLU** deve:

12. Comunicare il decesso ai familiari

13. Informare i familiari che:

- debbono inviare in Ospedale l'addetto dell'Agenzia Funebre in Direzione Sanitaria per le pratiche burocratiche-amministrative, e per provvedere al confezionamento della bara in camera mortuaria (che potrà essere eseguito immediatamente, senza attendere i normali tempi per il certificato necroscopico)
- che gli verrà consegnato il defunto per le esequie soltanto dopo che la bara sarà stata sigillata e la camera mortuaria sarà stata sanificata

- Ciclo di lavoro PS-Degenza Area Medica COVID-19
- Percorso del caso confermato
-  • Quale terapia ?
- Strumenti utili

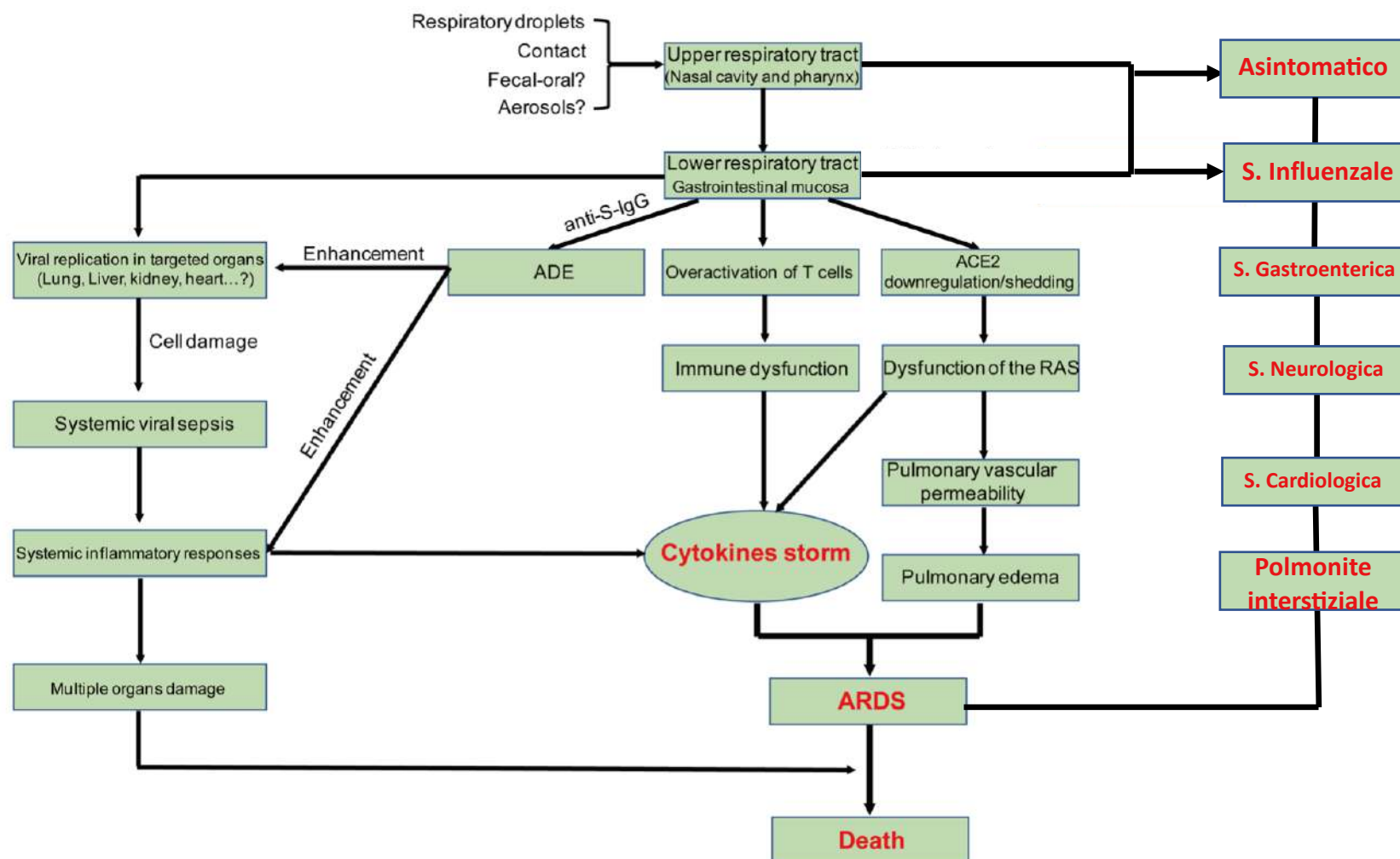
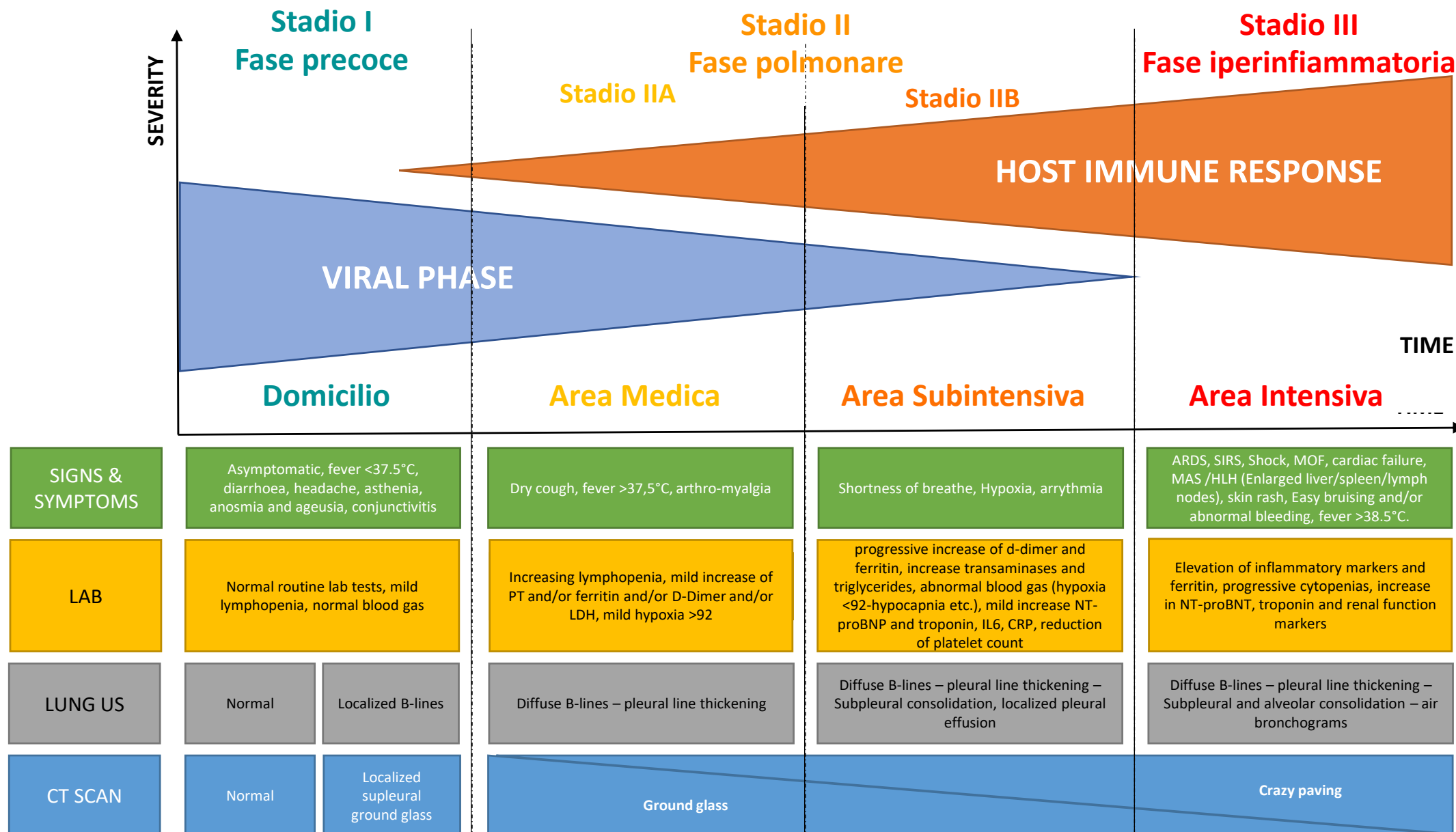
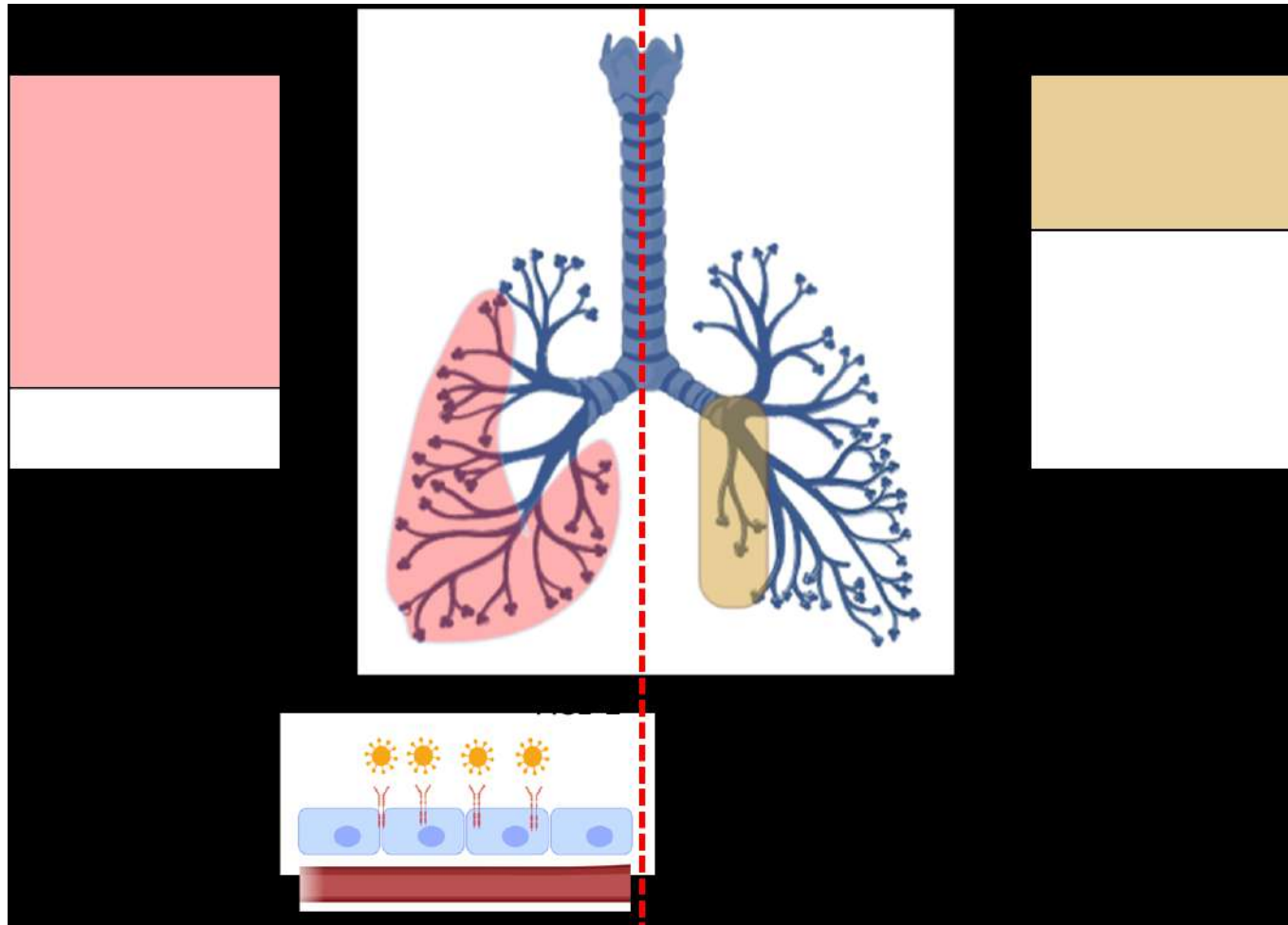


Figure 5. Postulated pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. Antibody-dependent enhancement (ADE); ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; RAS: renin-angiotensin system; ARDS: acute respiratory distress syndrome. Red words represent the important turning points in SARS-CoV-2 infection.



How COVID-19 interfaces with a large area of the pulmonary microvasculature and hence diffuse pathology



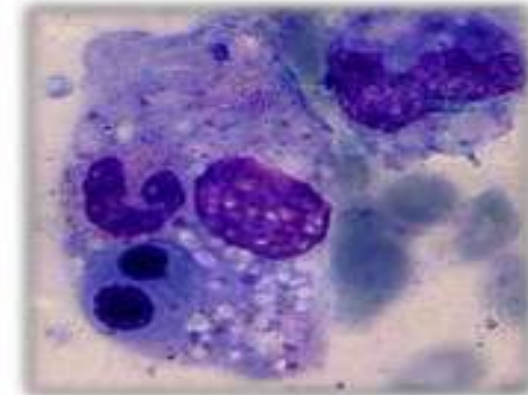
“SARS-CoV-2 can activate emophagosomes with the release of interleukin-1, by binding to angiotensin-converting enzyme 2 in the lung tissue”

Mod. da: Tidsskriftet, 2020

HLH - DEFINITION

Hemophagocytosis

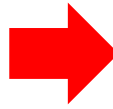
Phagocytosis by macrophages of erythrocytes, leukocytes, platelets, and their precursors in bone marrow and other tissues



Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

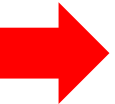
Uncommon, life-threatening hyperinflammatory syndrome caused by severe hypercytokinemia due to a highly stimulated but ineffective immune process

- L'infezione da SARS-COV2 può determinare un ampio spettro di manifestazioni cliniche, con **livelli di gravità molto variabili**
- Le forme più gravi evolvono verso una forma di vasculite sistemica (polmonare ed extrapolmonare), con aspetti anatomopatologici della **linfocitosi ematofagocitica**, e fisiopatologici e clinici della «tempesta citochinica», della CID e dell'ARDS (Stadio III)
- Poiché la mortalità dei pazienti che evolvono allo stadio III è > 25%, è necessario un **intervento diagnostico e terapeutico il più precoce possibile**, arrestando la progressione della malattia sin dallo stadio I allo stadio III
- Quindi è cruciale **identificare i pz a rischio di progressione** e trattarli in maniera appropriata



1. Misure generali
2. Ossigenoterapia
3. Terapia della polmonite
4. Terapia delle comorbidità

- Mantenere bilancio idrico negativo a meno che non vi siano segni di ipoperfusione
- Utilizzare il paracetamolo come antipiretico
- Somministrare IPP

1. Misure generali
-  2. Ossigenoterapia
3. Terapia della polmonite
4. Terapia delle comorbidità

	Stadio I Fase precoce Domicilio	Stadio II Fase polmonare		Stadio III Fase iperinflammatoria
		Stadio IIA Area Medica	Stadio IIB Area Subintensiva	Area Intensiva
SIGNS & SYMPTOMS	Asymptomatic, fever <37.5°C, diarrhoea, headache, asthenia, anosmia and ageusia, conjunctivitis	Dry cough, fever >37,5°C, arthro-myalgia	Shortness of breathe, Hypoxia, arrhythmia	ARDS, SIRS, Shock, MOF, cardiac failure, MAS /HLH (Enlarged liver/spleen/lymph nodes), skin rash, Easy bruising and/or abnormal bleeding, fever >38.5°C.
LAB	Normal routine lab tests, mild lymphopenia, normal blood gas	Increasing lymphopenia, mild increase of PT and/or ferritin and/or D-Dimer and/or LDH, mild hypoxia >92	progressive increase of d-dimer and ferritin, increase transaminases and triglycerides, abnormal blood gas (hypoxia <92-hypocapnia etc.), mild increase NT-proBNP and troponin, IL6, CRP, reduction of platelet count	Elevation of inflammatory markers and ferritin, progressive cytopenias, increase in NT-proBNT, troponin and renal function markers
LUNG US	Normal Localized B-lines	Diffuse B-lines – pleural line thickening	Diffuse B-lines – pleural line thickening – Subpleural consolidation, localized pleural effusion	Diffuse B-lines – pleural line thickening – Subpleural and alveolar consolidation – air bronchograms
CT SCAN	Normal Localized supleural ground glass	Ground glass		Crazy paving
RESP	SaO2 > 92% (*) P/F > 300 FR < 20	SaO2 < 92% (*) FR > 30 P/F 200-300 Risposta a O2 ≤ 15 l/m	SaO2 < 92% (*) FR > 30 P/F 100-200 Risposta a CPAP/NIV	SaO2 < 92% (*) FR > 30 P/F < 100 NO Risposta a CPAP/NIV

O2 terapia convenzionale

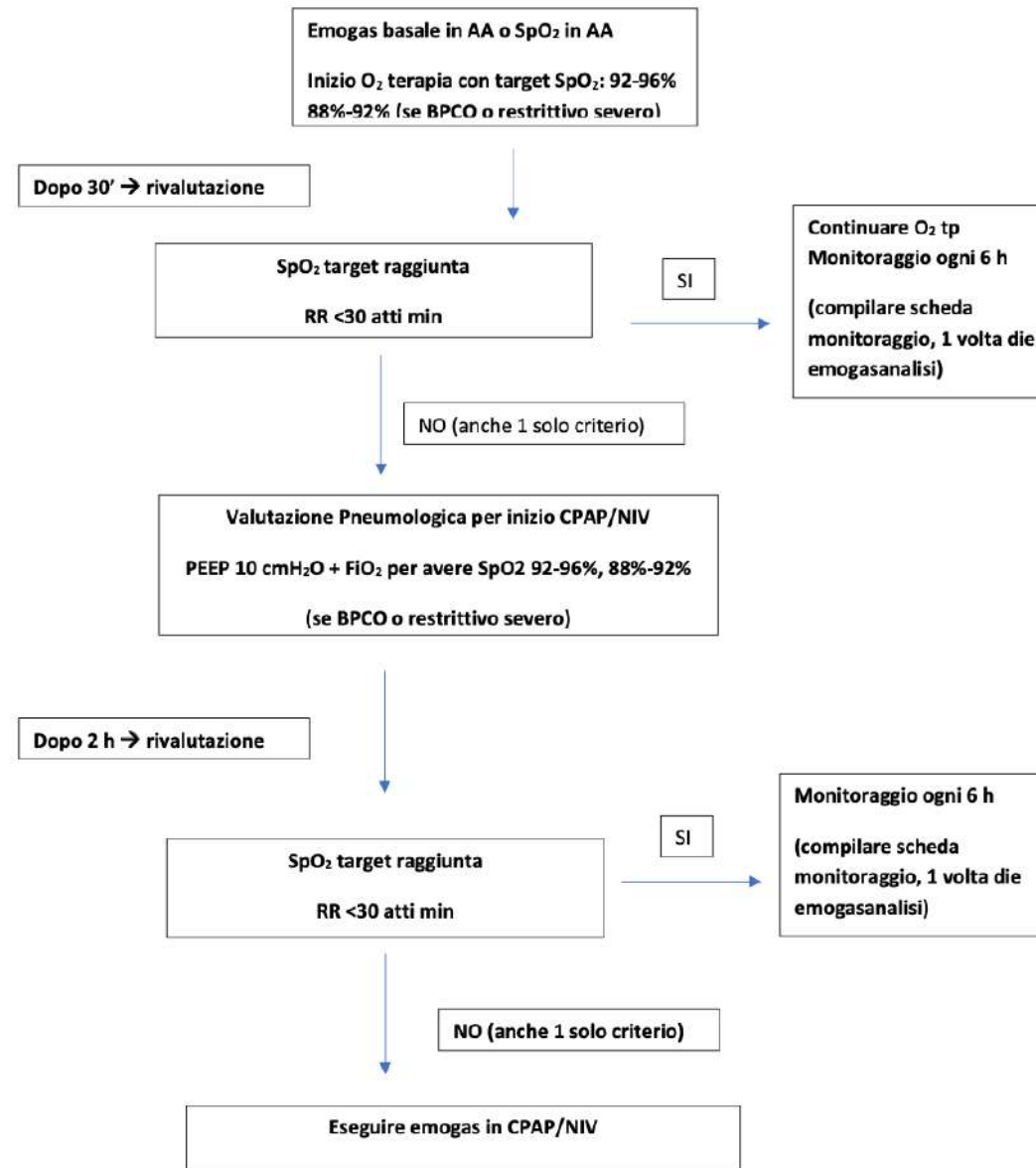
CPAP - NIV

IOT

(*) = 88% nei cronici

2. Gestione dell'O2 terapia paziente con COVID 19

T10



- Target: $SO_2 = 92-96\%$ (88-92% nei cronici)
- Non utilizzare dispositivi aerosol
- **Attenzione perché anche i dispositivi di O₂ causano droplets**
- In fase acuta e sub acuta il monitoraggio ECG, SatO₂ e PA deve essere continuo
- **Attenzione perché i pazienti inizialmente stabili diventano improvvisamente instabili**

Modalità di erogazione O ₂	Indicazioni	Droplets Rischio contagio
Occhiali	se O ₂ fino a 4 l/min	+
Maschera facciale con Venturi	se O ₂ da 4 a 15 l/min	++
O ₂ ad alto flusso (HFO)	se NO risposta con O ₂ 15 l/min • «ponte» con CPAP • Se CPAP/NIV non disponibile	+++
CPAP con casco, senza umidificare	se NO risposta con O ₂ 15 l/min → I scelta	+++
CPAP con maschera	se NO risposta con O ₂ 15 l/min → II scelta	++++
NIV con maschera facciale/oronasale	se NO risposta con O ₂ 15 l/min → III scelta (vedi slide successiva)	+++++

- Utilizzare ventilatori ad alte prestazioni (i ventilatori domiciliari non raggiungono adeguata FiO₂) e filtri speciali non rebreathing
- Attenzione alla tenuta delle maschere per evitare perdite eccessive
- I pazienti con precedenti malattie respiratorie possono beneficiare meglio della NIV
- CPAP/NIV può essere utilizzato in pazienti meno gravi solo se il pz in ambiente protetto
- Fattori prognostici negativi per il successo di CPAP/NIV: gravità generale, bassa PaO₂/FiO₂, insufficienza renale, instabilità emodinamica
- Il peggioramento in NIV/CPAP è generalmente molto precoce
- Attenzione perché l'affaticamento dei muscoli respiratori appare più tardi rispetto ai pazienti tipici con ARDS, può progredire lentamente verso un drammatico rapido peggioramento
- Non insistere con NIV/CPAP se il pz non risponde bene, scegliere IOT in base disponibilità di PL in Area Intensiva

JAMA | Original Investigation

Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy

Giacomo Grasselli, MD; Alberto Zangrillo, MD; Alberto Zanella, MD; Massimo Antonelli, MD; Luca Cabrini, MD; Antonio Castelli, MD; Danilo Cereda, MD; Antonio Coluccello, MD; Giuseppe Foti, MD; Roberto Fumagalli, MD; Giorgio Iotti, MD; Nicola Latronico, MD; Luca Lorini, MD; Stefano Merler, MS; Giuseppe Natalini, MD; Alessandra Piatti, MD; Marco Vito Ranieri, MD; Anna Mara Scandroglio, MD; Enrico Storti, MD; Maurizio Cecconi, MD; Antonio Pesenti, MD; for the COVID-19 Lombardy ICU Network

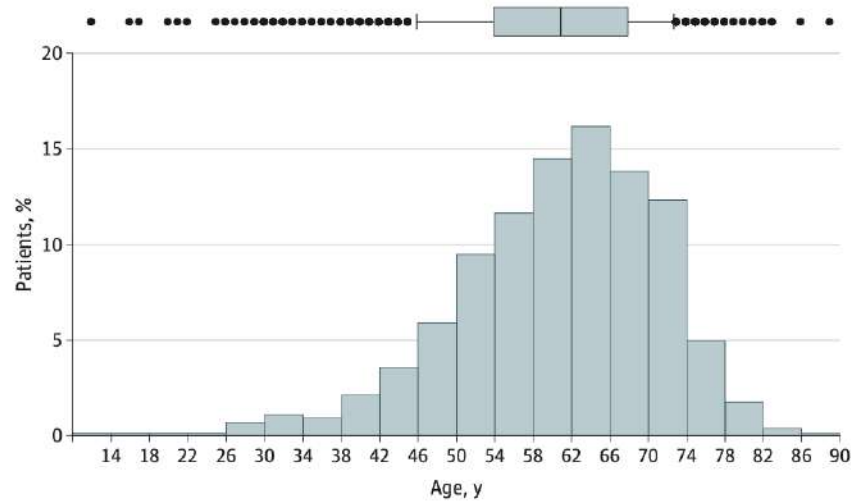
In this case series of critically ill patients with laboratory-confirmed COVID-19 admitted to ICUs in Lombardy, Italy, the majority were **older men**, a large proportion required **mechanical ventilation** and **high levels of PEEP**, and **ICU mortality was 26%**.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients in the First 24 Hours of ICU Admission for COVID-19 in Lombardy, Italy

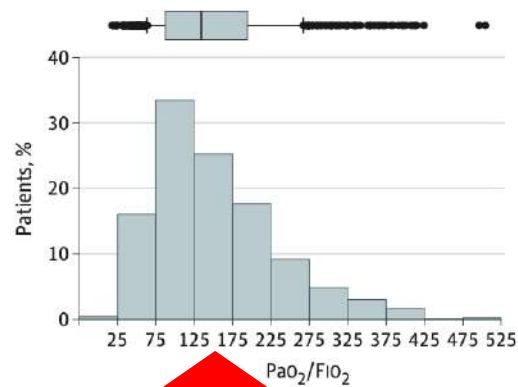
	Patients by age, y, No. (%)								
	All	0-20	21-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
No. (%)	1591 (100)	4 (<1)	56 (4)	143 (9)	427 (27)	598 (38)	341 (21)	21 (1)	1 (<1)
Age, median (IQR), y	63 (56-70)	16 (14-19)	34 (31-38)	47 (44-49)	56 (54-59)	65 (63-68)	74 (72-76)	83 (81-84)	91
Males	1304 (82)	3 (75)	44 (79)	119 (83)	355 (83)	484 (81)	279 (82)	19 (90)	1 (100)
Females	287 (18)	1 (25)	12 (21)	24 (17)	72 (17)	114 (19)	62 (18)	2 (10)	0
Comorbidities, No. with data	1043	3	35	82	273	380	253	1	1
None	334 (32)	0	23 (66)	50 (61)	107 (39)	107 (28)	47 (19)	0	0
Hypertension	509 (49)	0	4 (11)	21 (26)	121 (44)	195 (51)	156 (62)	12 (75)	0
Cardiovascular disease ^a	223 (21)	0	1 (3)	4 (5)	43 (16)	87 (23)	81 (32)	6 (38)	1 (100)
Hypercholesterolemia	188 (18)	0	1 (3)	1 (1)	30 (11)	92 (24)	59 (23)	5 (31)	0
Diabetes, type 2	180 (17)	0	1 (3)	4 (5)	40 (15)	86 (23)	46 (18)	3 (19)	0
Malignancy ^b	81 (8)	0	0	2 (2)	10 (4)	33 (9)	33 (13)	3 (19)	0
COPD	42 (4)	0	1 (3)	0	8 (3)	12 (3)	20 (8)	1 (6)	0
Chronic kidney disease	36 (3)	0	0	2 (2)	10 (4)	17 (4)	7 (3)	0	0
Chronic liver disease	28 (3)	0	0	2 (2)	8 (3)	13 (3)	5 (2)	0	0
Other ^c	205 (20)	3 (100)	6 (17)	10 (12)	49 (18)	77 (20)	55 (22)	5 (31)	0

Figure. Distribution of Age and Respiratory Measures on Admission to a COVID-19 Intensive Care Unit

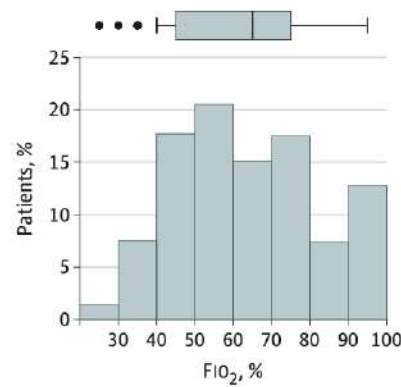
A Age (n = 1591)



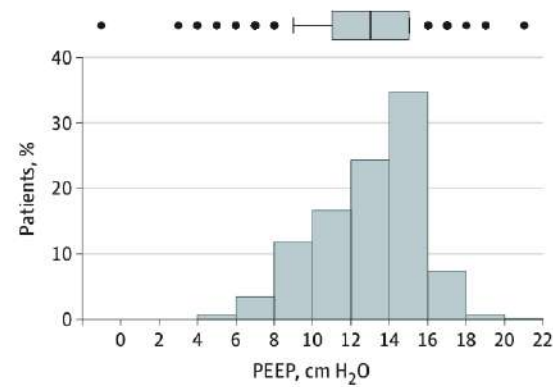
B $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (n = 781)



C FiO_2 (n = 999)



D PEEP (n = 1017)



2. Ossigenoterapia - Quando in ICU ?

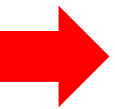
T16

	Patients by age, y, No. (%)								
	All	0-20	21-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
No. (%)	1591 (100)	4 (<1)	56 (4)	143 (9)	427 (27)	598 (38)	341 (21)	21 (1)	1 (<1)
Respiratory support, No.	1300	2	46	108	351	487	287	18	1
Invasive mechanical ventilation	1150 (88)	2 (100)	37 (80)	87 (81)	315 (90)	449 (92)	246 (86)	14 (78)	0
Noninvasive ventilation	137 (11)	0	8 (17)	16 (15)	33 (9)	36 (7)	39 (14)	4 (22)	1 (100)
Oxygen mask	13 (1)	0	1 (2)	5 (5)	3 (1)	2 (<1)	2 (1)	0	0
PEEP, cm H ₂ O									
No.	1017	2	33	81	278	377	234	11	1
Median (IQR)	14 (12-16)	9.5 (5-14)	14 (10-15)	14 (12-15)	14 (12-15)	14 (12-16)	14 (12-15)	12 (8-15)	10
FIO ₂ , %									
No.	999	2	31	81	270	375	228	11	1
Median (IQR)	70 (50-80)	40 (30-50)	60 (50-70)	60 (50-80)	65 (50-80)	70 (55-80)	70 (50-80)	60 (50-90)	60
Pao ₂ /Fio ₂ ratio									
No.	781	2	26	58	213	306	169	7	0
Median (IQR)	160 (114-220)	259 (195-323)	201.5 (123-248)	168.5 (112-260)	163 (120-230)	152.5 (110-213)	163 (120-205)	150 (86-250)	NA
Prone position, No./total (%)	240/875 (27)	0/2	3/25 (12)	24/71 (34)	70/247 (28)	90/337 (27)	51/187 (27)	2/6 (33)	NA
ECMO, No./total (%)	5/498 (1)	NA	0/15	0/42	2/149 (1)	3/193 (2)	0/95	0/4	NA

Table 2. Patient Disposition From COVID-Only Intensive Care Units (ICUs), Total and Stratified by History of Hypertension

	Patients by age, y, No. (%)								
	All (N = 1591)	0-20 (n = 4)	21-40 (n = 56)	41-50 (n = 143)	51-60 (n = 427)	61-70 (n = 598)	71-80 (n = 341)	81-90 (n = 21)	91-100 (n = 1)
Overall									
Outcome, No. with data	1581	2	56	142	423	596	340	21	1
Died in ICU	405 (26)	0	4 (7)	16 (11)	63 (15)	174 (29)	136 (40)	11 (52)	1 (100)
Discharged from ICU	256 (16)	0	20 (36)	35 (25)	90 (21)	69 (12)	40 (12)	2 (10)	0
Still in ICU as of 3/25/2020 ^a	920 (58)	2 (100)	32 (57)	91 (64)	270 (64)	353 (59)	164 (48)	8 (38)	0

- I giovani (20-40 anni) venivano intubati con P/F ~ 200 (123-248)
→ mortalità = 7%
- I meno giovani (> 40 anni) venivano intubati con P/F = ~ 150-160 (86-260)
→ mortalità crescente per età: 11 → 52%

1. Misure generali
2. Ossigenoterapia
-  3. Terapia della polmonite
4. Terapia delle comorbidità

- Non esiste una terapia antivirale specifica per il SARS-COV2
- Scarse evidenze scientifiche
- Rapidissimo cambiamento delle conoscenze disponibili
- L'AIFA, dopo averlo consigliato, ha recentemente sconsigliato l'impiego combinato idrossiclorochina $\pm$ antivirali $\pm$ azitromicina
- Diversi tentativi terapia empirica e/o sperimentale
- Usare con prudenza i farmaci (impiego off-label o compassionevole o sperimentale)
- Compilare il consenso informato specifico

Trattamenti approvati dall'AIFA



1. **Azitromicina**
2. **Idrossiclorochina**
3. **Lopinavir/Ritonavir**
4. **Darunavir/Cobicistat**
5. **Enoxaparina**

Azitromicina 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.

Inquadramento Azitromicina (compresse da 500mg o polvere per sospensione orale alla concentrazione di 200 mg/5ml) è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche, ulcere molli. Il dosaggio indicato è 500 mg al giorno per 3 giorni consecutivi.	
Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID-19?	Razionale La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica. Esistono prove che i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni. Studi <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> hanno dimostrato che i macrolidi mitigano l'infiammazione e modulano il sistema immunitario; in particolare essi si sono mostrati in grado di causare la <i>downregulation</i> delle molecole di adesione della superficie cellulare, ridurre la produzione di citochine proinfiammatorie, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari e inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili. Il meccanismo con cui i macrolidi esercitano questi effetti antinfiammatori e immunomodulatori non è ben noto.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici Un'analisi retrospettiva su 408 pazienti con batteriemia da pneumococco identificati nel corso di 10 anni a partire dall'isolamento microbiologico ha evidenziato una riduzione della mortalità ospedaliera nei pazienti in cui ad un beta lattamico è stato associato un macrolide (non sono note via di somministrazione, dosaggio e durata del trattamento) rispetto ai trattati senza macrolide. Gli autori evidenziano i numerosi limiti metodologici del confronto e concludono sulla necessità di uno studio prospettico. Nessuna conclusione può essere tratta rispetto al motivo di questa differenza; la possibilità che esista un effetto che va al di là di quello antibatterico è una delle tante ipotesi perseguibili. In un RCT versus placebo, la claritromicina somministrata per via endovenosa per 3 giorni, in aggiunta alla restante terapia antibiotica, in 200 pazienti con polmonite e sepsi associata al ventilatore meccanico ha ridotto il tempo di ventilazione meccanica, ma non ha avuto alcun impatto sulla mortalità. Un'analisi post hoc dei dati di uno RCT (LARMA trial) su 235 pazienti in ARDs con <i>Acute Lung Injury</i> (ALI) ha permesso di osservare che i 47 pazienti che avevano assunto un macrolide (non è noto per quale via, a quale dose e per quanto tempo) presentavano una riduzione della mortalità a 3 mesi rispetto a coloro che assumevano altri antibiotici.
---	--

Anche in questo caso si tratta di dati preliminari associati ad un elevato numero di confondenti che non consentono di trarre alcuna conclusione.

I macrolidi, a causa di possibili effetti antinfiammatori e forse antivirali, sono stati studiati in pazienti con gravi infezioni respiratorie virali (RVI), ma con risultati incoerenti. In un RCT in aperto di pazienti ospedalizzati con influenza (n=107), la terapia di associazione precoce con claritromicina, naprossene e oseltamivir è stata associata alla riduzione della mortalità e della durata del ricovero in ospedale rispetto alla monoterapia con oseltamivir. D'altra parte, in uno studio osservazionale multicentrico (n=733), i macrolidi **non** sono stati associati a una migliore sopravvivenza in pazienti in condizioni critiche con influenza A (H1N1) pdm09. In un RCT, in cui 50 pazienti adulti ricoverati in ospedale per una infezione da virus influenzale sono stati randomizzati a ricevere oseltamivir e azitromicina o solo oseltamivir, entrambi per 5 giorni, le citochine pro-infiammatorie sono diminuite più rapidamente nel gruppo oseltamivir-azitromicina, ma senza alcuna differenza fra i due gruppi nella clearance virale.

In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Arabia Saudita su 349 pazienti con MERS non si è osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 90 giorni e di clearance virale fra coloro che hanno assunto macrolidi durante il ricovero rispetto a coloro che non li hanno assunti. Anche in questo caso i dati sono da considerare preliminari per i limiti metodologici del tipo di studio.

Per quanto riguarda la COVID-19, l'unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, condotto in Francia su pazienti ricoverati affetti da COVID-19 asintomatici, sintomatici con disturbi a carico delle alte vie respiratorie o sintomatici con disturbi alle basse vie respiratorie con caratteristiche non meglio precisate. Si tratta di uno studio a braccio singolo in cui a 20 pazienti è stata somministrata idrossiclorochina in confronto a una coorte controllo costituita da 16 pazienti che non assumevano il farmaco.

In alcuni pazienti del gruppo che ha assunto idrossiclorochina, a giudizio clinico, è stata aggiunta azitromicina (6/20 pazienti) per la prevenzione delle sovrainfezioni batteriche. In tale analisi preliminare, gli autori hanno osservato una percentuale più elevata di *clearance* virale (esito primario dello studio) nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina. La forza e l'attendibilità del dato tuttavia vengono messe in discussione da importanti criticità metodologiche: studio non randomizzato, bassa numerosità campionaria complessiva (n=36), numero estremamente piccolo dei soggetti esposti ad azitromicina (n=6), numero relativamente elevato - 6/26 - di persi al follow-up).

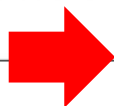
Infine, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese, ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina secondo lo stesso schema posologico usato da Gautret et al., uno è deceduto, 2 sono stati trasferiti in terapia intensiva, in uno il trattamento è stato interrotto per l'allungamento dell'intervallo QT. Dei 10 pazienti sopravvissuti, 8 erano ancora positivi per SARS-CoV2 5-6 giorni dopo l'inizio del trattamento.

A fronte delle suddette incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale del prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione dei due farmaci (in particolare in presenza di fattori di rischio noti).

3.1. Azitromicina

T25

Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?	Linee di indirizzo per l'uso terapeutico La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.
--	---



	L'uso dell'azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.
--	---

Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse e interazioni farmacologiche?

Avvertenze e principali interazioni (da scheda tecnica):

Le principali avvertenze riportate in scheda tecnica riguardano:

- Insufficienza epatica grave
- Prolungamento dell'intervallo QT

In particolare, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti:

- con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
- in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacin, levofloxacin e clorochina e idrossiclorochina.
- con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia;
- con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

La Società Italiana di Cardiologia ha prodotto un algoritmo rispetto alle interazioni dei farmaci per COVID-19 e intervallo QT: <https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-e-QT.pdf>

Le principali interazioni con i farmaci utilizzati per COVID-19 (dal Liverpool Drug Interaction group) sono:

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

- Atazanavir (potenziale effetto su tratto Q/T)
- Lopinavir/Ritonavir (potenziale effetto su tratto Q/T)
- Clorochina (potenziale effetto su tratto Q/T)
- Idrossiclorochina (potenziale effetto su tratto Q/T)

3.1. Azitromicina

T26

Studi in corso in Italia	Si rimanda all'apposita sezione sul sito AIFA: https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19
Bibliografia	Azitromicina scheda tecnica: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco P. Zarogoulidis, et al . Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. European Journal of Clinical Pharmacology 2012; 68: 479–03. Lin SJ et Al. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. Int Immunopharmacol. 2016;40:318-326 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916303861?via%3Dihub Martinez JA et Al. Addition of a Macrolide to a β-Lactam-Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia Clinical Infectious Diseases 2003; 36 (4) 389–395, https://academic.oup.com/cid/article/36/4/389/437900 Evangelos J et Al. Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1157–64 https://academic.oup.com/cid/article/46/8/1157/360285 Walkey AJ, Wiener R S corresponding author and Renda S., Macrolide Antibiotics and Survival in Patients With Acute Lung Injury: CHEST 2012; 141(5):1153–1159 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342785/ Hung IFN, et al Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. Chest 151:1069–1080 https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)62393-0/fulltext Martin-Loeches I, et al (2013) Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. Intensive Care Med: 2013; 39:693–702 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094901/ influenza: a randomized controlled trial. Antiviral Res. 2017; 144: 48–56. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354217301419?via%3Dihub Arabi YM,et Al. Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. Int J Infect Dis. 2019 Apr; 81:184-190. https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30052-9/fulltext Gautret P et Al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial Journal Pre-proof To appear in: International Journal of Antimicrobial Agents 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996 Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Pre-proof To appear in: Medecine et Maladies Infectieuses 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub

Trattamenti approvati dall'AIFA

1. Azitromicina
-  2. Idrossiclorochina
3. Lopinavir/Ritonavir
4. Darunavir/Cobicistat
5. Enoxaparina

3.2. Idrossiclorochina

T28

Inquadramento 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.	
Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?	Razionale 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 sinergisticamente potenziare l'effetto antivirale <i>in vivo</i> . 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. 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.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici Rispetto alla patologia da COVID-19: - 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. 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).

Per quali pazienti è raccomandata?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico 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
	Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando: - 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. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di idrossiclorochina con lopinavir/ritonavir e/o né l'eventuale ulteriore aggiunta di azitromicina. 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.
	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.
	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.
	L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.

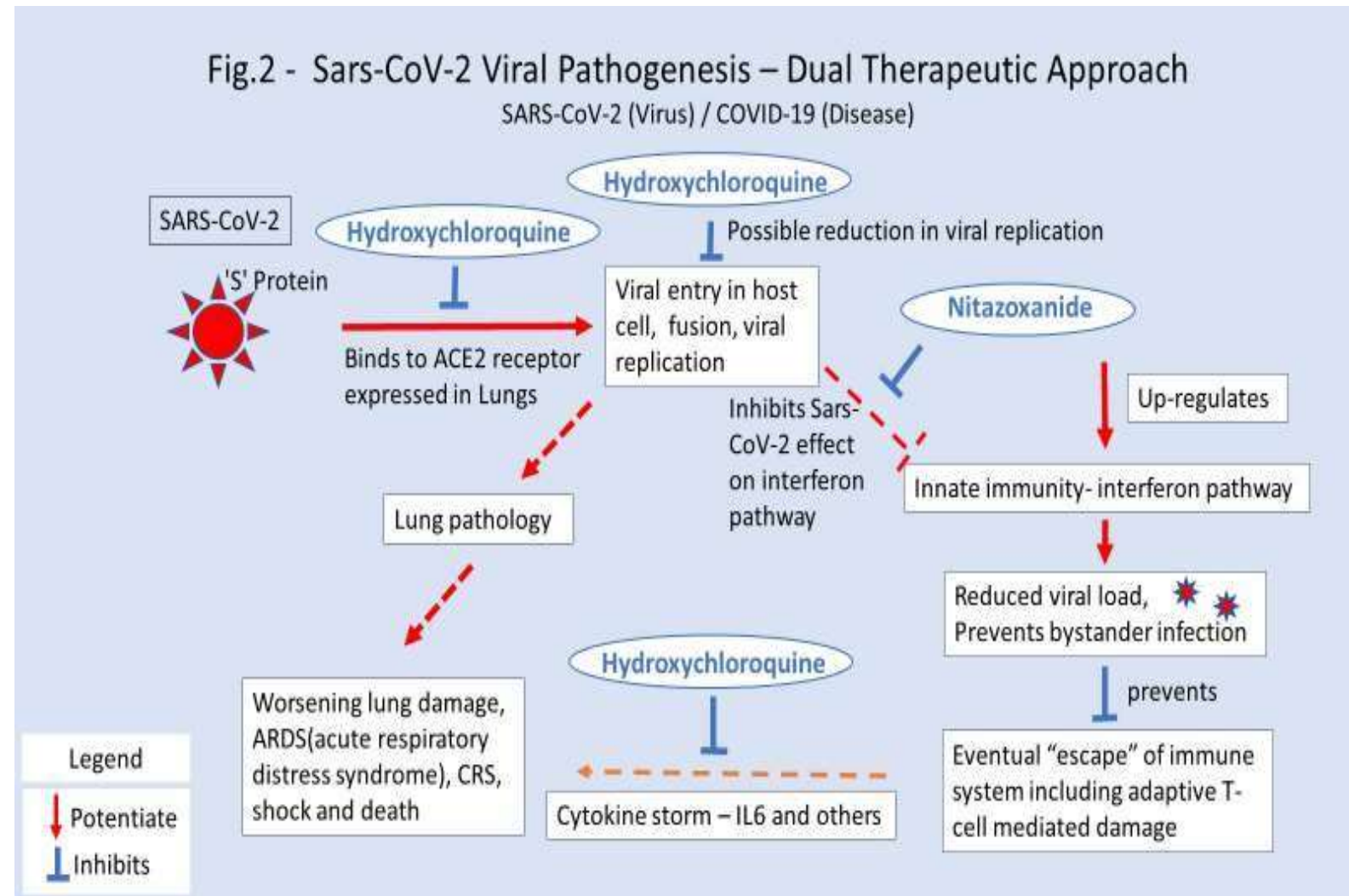
Istantanea Schermo

A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato Se in monoterapia: 1° giorno somministrare idrossiclorochina 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die Idealmente la durata del trattamento dovrà esseredi almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. 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=m0b113
Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?	Modalità di prescrizione Non ha limitazioni prescrittive Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. La richiesta del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	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(<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette. Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio) Insufficienza epatica o renale Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi. HCQ non è controindicata in gravidanza e allattamento Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
	Principali Interazioni (da scheda tecnica) con:

Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	- digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi) - antiepilettici - ciclosporina Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/ per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
Studi in corso in Italia	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
Bibliografia	Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 SIF: Scheda informativa Clorochina/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 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 Xueteng 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 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.ijstage.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf-char/en Cortegiani 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] J Antonio Aviña-Zubieta et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1998;57:582-587 . https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases 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

“H-chloroquine also interferes with ACE2 receptor glycosylation thus preventing SARS-CoV-2 binding to target cells.” “H-cloroquine interferes with SARS-CoV-2 attempts to acidify the lysosomes and presumably inhibits cathepsins, which require a low pH for optimal cleavage of SARS-CoV-2 spike protein, a prerequisite to the formation of the autophagosome. “

IJAA, 2020



Idrossiclorochina 400 mg X 2 IL 1° GIORNO, poi 200 mg x 2 x almeno 5-7 giorni

1. L' INIZIO DEL TRATTAMENTO E' LIMITATO ALLO STADIO IIA
2. SE LA DURATA DEI SINTOMI PRIMA DEL RICOVERO SUPERA I 10 GIORNI
APPARE PREFERIBILE IL TRATTAMENTO IN PRIMA LINEA DIRETTAMENTE
CON ANTIVIRALI
3. LA TERAPIA NON PUO' ESSERE INTRAPRESA SE IL QT E' PROLUNGATO ED
E' COMUNQUE NECESSARIO IL MONITORAGGIO ECG

Trattamenti approvati dall'AIFA

1. Azitromicina
2. Idrossiclorochina
-  3. Lopinavir/Ritonavir
4. Darunavir/Cobicistat
5. Enoxaparina

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.

Inquadramento

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.

Perché alcune fonti indicano il lopinavir/ritonavir come un farmaco utile nella cura di COVID-19?

Razionale

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.

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.

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.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

Studi clinici

È disponibile qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS.

Rispetto alla patologia da COVID-19:

- Esistono evidenze aneddotiche e *case report* pubblicati su singoli pazienti; un *case report* 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 se somministrato precocemente.
- 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 *usual care* vs la sola *usual care* in pazienti (N = 199) ricoverati con polmonite da COVID-19, una $\text{SaO}_2 \leq 94\%$, una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mg Hg}$ ed un punteggio mediano NEWS2 di 5. Complessivamente, l'aggiunta dell'antiretrovirale alla *usual care* 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

pazienti con malattie respiratorie gravi o di dimissione (esito primario dello studio). Un'analisi *post-hoc* condotta per valutare l'efficacia di LPV/r vs la sola *usual care* 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.

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.

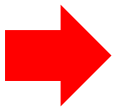
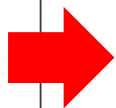
In conclusione

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 *baseline*), 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 ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$, 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 *usual care*. 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.

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.

3.3. Lopinavir/Ritonavir

T35

Per quali pazienti è raccomandabile?  	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico 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. 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. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina. 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. <i>Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</i>
A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo? 	Dosaggio consigliato 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. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf

3.3. Lopinavir/Ritonavir

T36

Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?	Modalità di prescrizione Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. 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. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. 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.	Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali Interazioni (da scheda tecnica): 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. 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/.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica): - Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) - Interazioni farmacologiche La combinazione LPV/r non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante. 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: $\geq 1/100$). 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'eccipiente glicole propilenico.	Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.alfa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
		Bibliografia	Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf 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 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 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/ 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 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

3.3. Lopinavir-Ritonavir – rationale di terapia

T37

Unico RCT attualmente disponibile sulla terapia del COVID 19 in forma severa...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

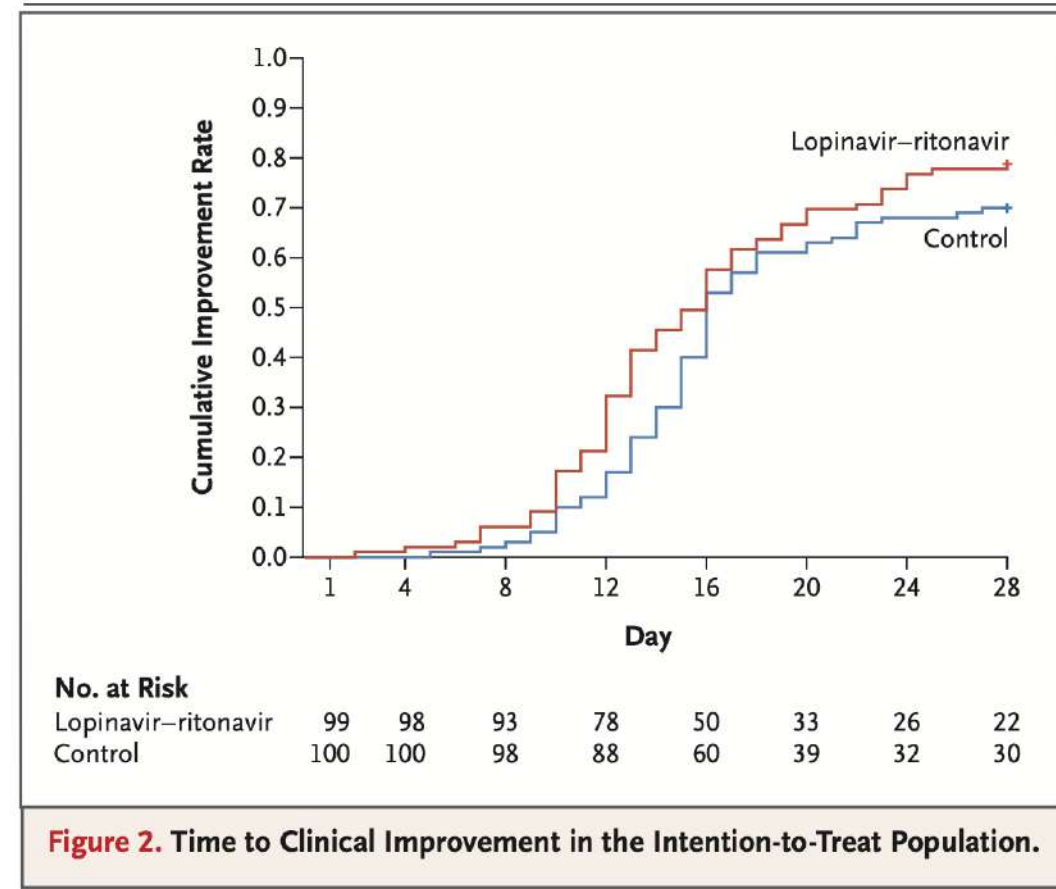
ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, and C. Wang

This article was published on March 18, 2020, and last updated on March 20, 2020, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.



In hospitalized adult patients with severe Covid-19, **no benefit** was observed with lopinavir–ritonavir treatment beyond standard care. Future trials in patients with severe illness may help to confirm or exclude the possibility of a treatment benefit.

...da leggere con attenzione...

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, and C. Wang

This article was published on March 18, 2020, and last updated on March 20, 2020, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

... infatti va ricordato che lopinavir/ritonavir, sebbene in maniera non statisticamente significativa, riduce:

- la mortalità dal 25 al 19%
- la degenza in ICU da 11 a 6 giorni
- la durata della ventilazione invasiva da 5 a 4 giorni
- l'evoluzione in ARDS dal 27 al 12%
- l'insufficienza renale acuta dal 6 al 2%

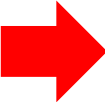
Quindi, lopinavir/ritonavir, anche in pazienti con malattia severa, **non è dannosa e può determinare un miglioramento dell'outcome**, peraltro **in assenza di alternative terapeutiche** con simile livello di evidenza scientifica.

Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg 2 cpr x 2 a stomaco pieno x almeno 5-7 giorni

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO:

1. SE, IN STADIO IIA , LA DURATA DEI SINTOMI PRIMA DEL RICOVERO SUPERA I 10 GIORNI
2. DOPO SOSPENSIONE DELL'IDROSSICLOROCHINA PER PROGRESSIONE DELLA MALATTIA

Trattamenti approvati dall'AIFA

1. Azitromicina
2. Idrossiclorochina
3. Lopinavir/Ritonavir
-  4. Darunavir/Cobicistat
5. Enoxaparina

3.4. Darunavir/Cobicistat

T41

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.

Perché alcune fonti indicano darunavir/cobicistat come il farmaco utile nella cura di COVID-19?

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.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

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.

Per quali pazienti è raccomandabile?

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.

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.

Sono necessari studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.

A quali dosaggi e in quali forme prescrivere e per quanto tempo?

dosaggio consigliato

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.

Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf

Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?

Modalità di prescrizione

Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo.

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.

La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.

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.

Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica): - 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 La combinazione DRV/c non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante. 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.
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali Interazioni (da scheda tecnica): 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.
	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/
Studi in corso in Italia	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
Bibliografia	Darunavir/cobicistat Scheda tecnica https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf

Darunavir/Cobicistat 800/150 mg 1 cpr/die a stomaco pieno x almeno 5-7 giorni

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO SE EFFETTI AVVERSI IN PZ IN TERAPIA CON
LOPINAVIR/RITONAVIR

Trattamenti approvati dall'AIFA

1. Azitromicina
2. Idrossiclorochina
3. Lopinavir/Ritonavir
4. Darunavir/Cobicistat
-  5. Enoxaparina

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?

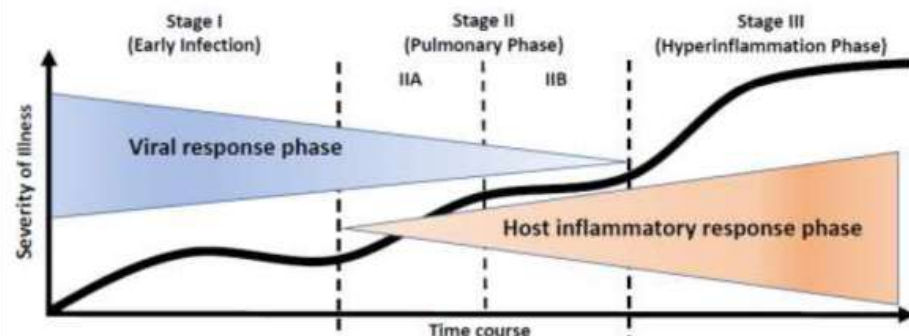
Razionale

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 iperinflammatorio 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 TNFα) 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 linfocitopenia emofagocitica (quadro clinico raro spesso scatenato da una infezione virale).

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

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



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

In tale complesso quadro le EBPM si collocano:

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

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

Studi clinici

Un'analisi retrospettiva su 415 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19 (erano definiti gravi i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: $FR \geq 30$ respiri/min; $SpO_2 \leq 93\%$ a riposo; $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina (non frazionata o EBPM) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza. L'effetto terapeutico positivo sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano un livello molto elevato di D-dimero (6 volte i valori massimi superiori) o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (SIC score ≥ 4) che considera parametri di laboratorio e clinici. Nei trattati con eparina con valori di D-dimero nella norma è stata osservata un maggior numero di eventi avversi emorragici.

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

Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?

Indirizzo terapeutico

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

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

L'uso delle EBPM nei casi gravi di COVID-19 (definiti nello studio per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: $FR \geq 30$ respiri/min; $SpO_2 \leq 93\%$ a riposo; $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) può essere considerato nei pazienti che presentano livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC ≥ 4 .

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

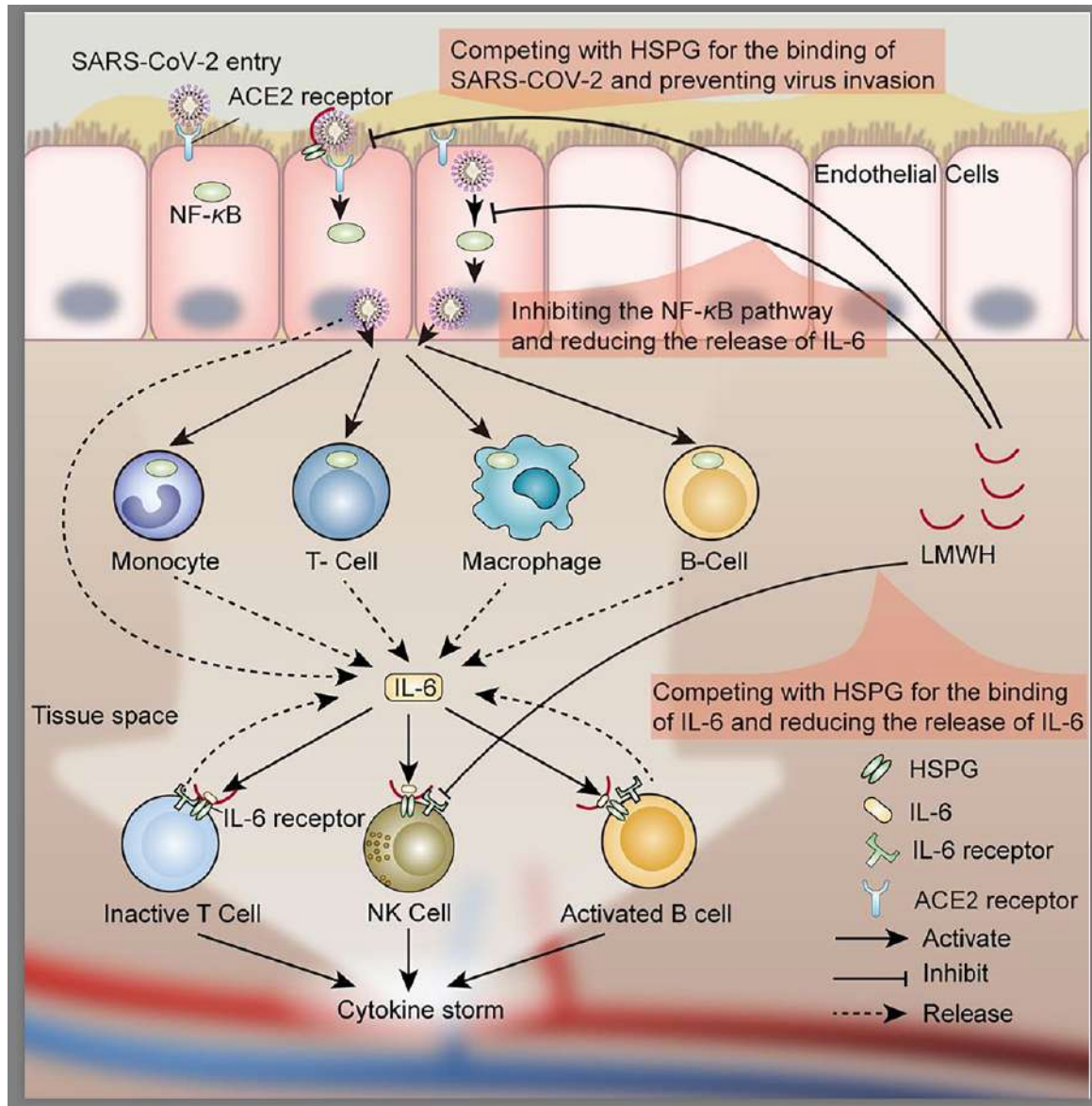
È importante inoltre considerare che lo studio retrospettivo sopra descritto indica che nei pazienti che non mostrano pari livelli di attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina non apporta benefici, ma potrebbe anche indurre un peggioramento. L'effetto

3.5. Enoxaparina

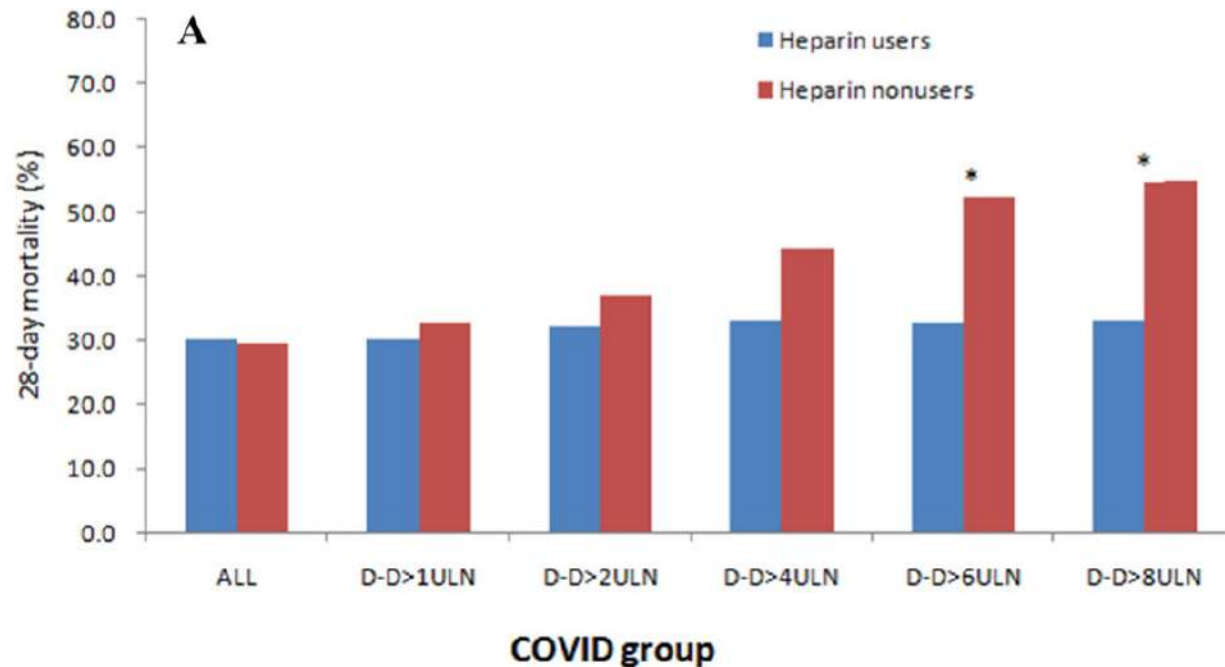
T47

	negativo è particolarmente evidente nei pazienti che mostrano livelli di D-dimero nei limiti della norma. <i>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.</i>
A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?	Dosaggio consigliato 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.
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID 19?	Modalità di prescrizione Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica) 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. Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali interazioni (da Liverpool drug Interaction group): • 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. Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/

Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali interazioni (da Liverpool drug Interaction group): • 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. Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/
Studi in corso in Italia	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
Bibliografia	Enoxaparina RCP: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1i3 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 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 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 Iba T, et AL. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768 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. Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies



“LMWH reduces the release of IL-6 while also reducing its biological activity, which also explains the increase of LYM% in the heparin group.”



“The 28-day mortality of heparin users were lower than nonusers. In COVID group with D-dimer > 3.0 µg/mL (32.8% vs. 52.4%, P = 0.017)... Only patients with markedly elevated D-dimer may benefit from anticoagulant treatment. “

1. IL TRATTAMENTO VIENE INIZIATO AL MOMENTO DEL RICOVERO, CON I DOSAGGI:

Stadio IIA: 50 U.I. /kg x 2

Stadio IIB e III: 75-100 U.I. /kg x2

2. E' NECESSARIO NEGLI ESAMI INIZIALI INSERIRE IL DOSAGGIO DELLA ATIII, CHE CONDIZIONA L' EFFICACIA DEL TRATTAMENTO, E CHE SIANO MONITORIZZATE LA CONTA PIASTRINICA E L' ATIII.

3. PER I PAZIENTI IN CUI VERRÀ CALCOLATO UN RISCHIO ELEVATO DI TROMBOSI SI ADOTTERÀ IL DOSAGGIO PIÙ ELEVATO INDIPENDENTEMENTE DALLO STADIO CLINICO.

4. L'INEFFICACIA IN PZ. CON D-DIMERO DI POCO ELEVATO È INDIMOSTRATA E, NELLA IMPOSSIBILITÀ DI CALCOLARE IL RAPPORTO FDP/D-DIMERO, TUTTI I PZ. DOVRANNO ESSERE TRATTATI.

Uso terapeutico nominale o uso compassionevole sec. AIFA

11/04/2020 - **Remdesivir** - Gilead

07/04/2020 - **Canakinumab** - Novartis

02/04/2020 - **Ruxolitinib** - Novartis

Sperimentazioni in corso, approvate dall'AIFA

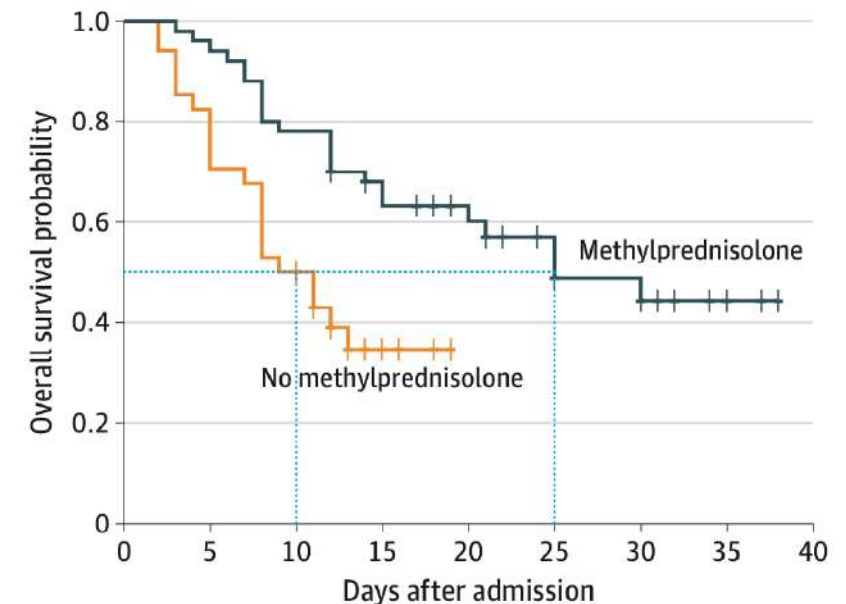
- 11/04/2020 - **COLVID-19** – Studio randomizzato sull'utilizzo di colchicina
- 09/04/2020 - **SOLIDARITY** – Studio randomizzato OMS
- 08/04/2020 - **Hydro-Stop** - somministrazione precoce di idrossiclorochina- ASUR-AV5 Ascoli Piceno
- 30/03/2020 - **Tocilizumab 2020-001154-22 (tocilizumab)** - F. Hoffmann-La Roche Ltd. -
- 27/03/2020 - **RCT-TCZ-COVID-19 (tocilizumab)** - AUSL – IRCSS di Reggio Emilia
- 26/03/2020 - **Sarilumab COVID-19 (sarilumab)** - Sanofi-Aventis Recherche & Développement
- 25/03/2020 - **Sobi.IMMUNO-101 (emapalumab/ anakinra)** - SOBI
- 22/03/2020 - **TOCIVID-19 (tocilizumab)** - Istituto Nazionale Tumori, IRCSS, Fondazione G. Pascale di Napoli
- 11/03/2020 - **GS-US-540-5773 (remdesivir)** - Gilead
- 11/03/2020 - **GS-US-540-5774 (remdesivir)** - Gilead

3. Metilprednisolone - Razionale di terapia

T53

- Sebbene i corticosteroidi possano ridurre la capacità del pz di inibire la replicazione virale, essi possono avere innumerevoli effetti benefici nel controllo degli stadi IIA, IIB e III della malattia.
- Migliore evidenza (ma sempre da studio osservazionale retrospettivo) con metilprednisolone piuttosto che con altri steroidi.
- Il metilprednisolone correla con una riduzione statisticamente significativa della mortalità (del 38%).
- Non è ben definito con quale schema terapeutico.

Figure. Survival Curve in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Who Did and Did Not Receive Methylprednisolone Treatment



No. at risk									
No methylprednisolone	34	28	17	4	0	0	0	0	0
Methylprednisolone	50	48	39	29	20	14	11	4	0

Administration of methylprednisolone reduced the risk of death (hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.20-0.72; $P = .003$).

METILPREDNISOLONE 8 mg/die p.o. per almeno 14 gg.

IL TRATTAMENTO VA INIZIATO IN PARALLELO COL TRATTAMENTO CON IDROSSICLOROCHINA.

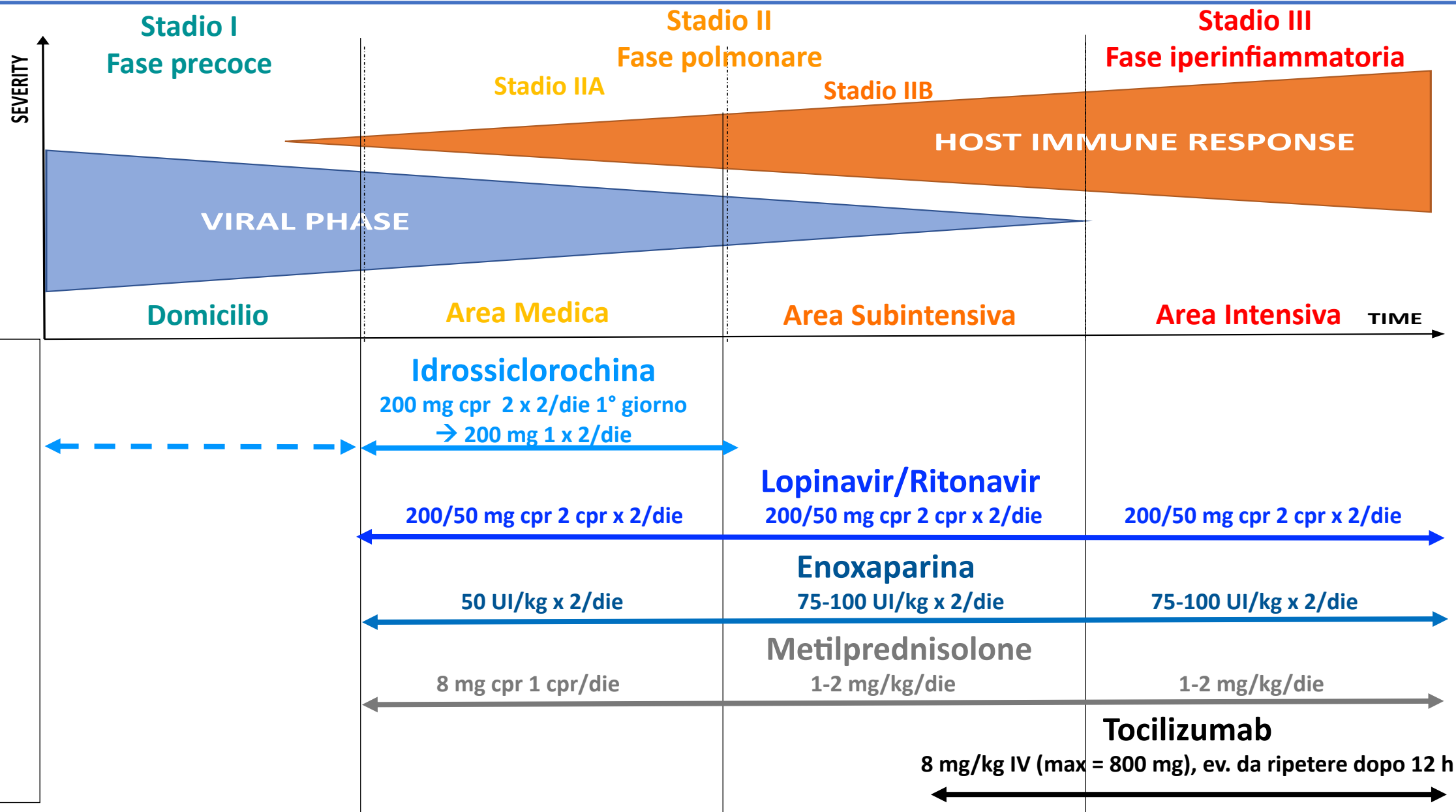
IN CASO DI PROGRESSIONE VERSO LO STADIO III (IIB PROGRESSIVO) È DIMOSTRATA UNA RIDOTTA MORTALITÀ QUANDO SOMMINISTRATO UN BOLO DI METILPREDNISOLONE E.V. AD ALTO SOSAGGIO (1–2MG/KG/DIE FOR 3 GIORNI).

- Anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-6
- Già utilizzato nel trattamento di altre patologie come l'AR.
- Esperienza resa nota da ricercatori cinesi (Xiaoling Xu, et al. chinaXiv: 202003.00026v1) secondo cui il tocilizumab ha prodotto incoraggianti benefici clinici e nei parametri di laboratorio in 21 pazienti affetti da polmonite severa o critica COVID-19, con «tempesta citochinica».

“Tocilizumab might have a rationale in those patients who develop CRS (Cytokines Release Storm), blocking the complications caused by high levels of IL-6, and possibly preventing the development of a multi-organ failure... In the 21 patients treated with tocilizumab a significant reduction in IL-6 levels and fever, with improvement in lung function, was demonstrated. “

TOCILIZUMAB 8 mg/kg IV (max = 800 mg), ev. da ripetere dopo 12 h

1. IL TOCILIZUMAB VIENE INIZIATO GIA' IN STADIO IIB «progressivo» (→ Slide SU10)
2. IL TRATTAMENTO CON IDROSSICLOROCHINA e METILPRENDISOLONE MA NON ,
EVENTUALMENTE, CON ANTIVIRALI, VA INTERROTTO.
3. IL TRATTAMENTO E' INDICATO SOLTANTO SE SI RISCONTRANO LIVELLI
ELEVATI DI IL-6.



- A prescindere dalla possibilità di sviluppare una sovrainfezione batterica, frequente negli stadi più avanzati di malattia, alcuni antibatterici, oltre all'azitromicina, hanno dimostrato effetti benefici anche su diversi aspetti della polmonite virale.
- La **teicoplanina** ha dimostrato, negli stadi precoci della malattia, la prevenzione del rilascio dell'RNA virale e la prosecuzione della replicazione virale.
- La teicoplanina non ha i potenziali effetti avversi sul QTc dell'idrossiclorochina.
- Pertanto, il suo impiego può essere razionale, anche in associazione all'idrossiclorochina, già nello stadio IIA, alla posologia di 400 mg x 2/die ev il 1° giorno e poi di 200 mg x 2/die ev.
- Nel caso in cui si voglia ottenere più ampia copertura antibatterica, la teicoplanina può essere associata a **Ceftriaxone** 2 g x 2 ev.

1. Misure generali
2. Ossigenoterapia
3. Terapia della polmonite
-  4. Terapia delle comorbidità

«All guidelines recommend **continuing ACEIs/ARBs** in patients with COVID-19 unless clinically indicated...

... they do not suggest initiation of ACEIs/ARBs in those without another clinical indication (eg, hypertension, heart failure, diabetes), given the lack of strong evidence showing benefit of these medications in COVID-19»

Bavishi C., et al. JAMA Cardiol. Published online April 3, 2020.
doi:10.1001/jamacardio.2020.1282

Table. Recommendations on the Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Professional society; source	Date of release	Key statements
HFSA, ACC, and AHA; https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfssa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19	March 17, 2020	"The HFSA, ACC, and AHA recommend continuation of RAAS antagonists for those patients who are currently prescribed such agents for indications for which these agents are known to be beneficial, such as heart failure, hypertension, or ischemic heart disease. In the event patients with cardiovascular disease are diagnosed with COVID-19, individualized treatment decisions should be made according to each patient's hemodynamic status and clinical presentation. Therefore, be advised not to add or remove any RAAS-related treatments, beyond actions based on standard clinical practice."
ESC Council on Hypertension; https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang	March 13, 2020	"The Council on Hypertension strongly recommend that physicians and patients should continue treatment with their usual anti-hypertensive therapy because there is no clinical or scientific evidence to suggest that treatment with ACEi or ARBs should be discontinued because of the Covid-19 infection."
ESH; https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/	March 12, 2020	• "In stable patients with COVID-19 infections or at risk for COVID-19 infections, treatment with ACEIs and ARBs should be executed according to the recommendations in the 2018 ESC/ESH guidelines." • "The currently available data on COVID-19 infections do not support a differential use of RAS blockers (ACEi or ARBs) in COVID-19 patients."
Hypertension Canada; https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf	March 13, 2020	• "However, there is no evidence that patients with hypertension or those treated with ARB or ACE inhibitor antihypertensive therapy are at higher risk of adverse outcomes from COVID-19 infection." • "We endorse patients with hypertension to continue with their current blood pressure treatment."
The Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Heart Failure Society; https://www.ccs.ca/images/Images_2020/CCS_CHFS_statement_regarding_COVID_EN.pdf	March 15, 2020	"The Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Heart Failure Society strongly discourage the discontinuation of guideline directed medical therapy (GDMT) involving Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEi), Angiotensin Receptor Blockers (ARB) or Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors (ARNi) in hypertensive or heart failure patients as a result of the COVID-19 pandemic."
International Society of Hypertension; https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/	March 16, 2020	"[T]here is no good evidence to change the use of ACE-inhibitors or ARBs for the management of raised blood pressure in the context of avoiding or treating COVID-19 infection."
BCS and BSH; https://www.britishcardiosciencesociety.org/news/ACEi-or-ARB-and-COVID-19	March 19, 2020	"[T]he BCS and the BSH...share the view of the European Society of Hypertension and the Renal Association that patients should continue treatment with ACEi and ARB unless specifically advised to stop by their medical team."

Abbreviations: ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; BCS, British Cardiovascular Society; BSH, British Society for Heart Failure; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; HFSA, Heart Failure Society of America; RAAS, renin angiotensin aldosterone system.

«...it is unclear whether DPP4 inhibition or modulation should be the most appropriate strategy. However, DPP4 may represent a potential target for preventing and reducing the risk and the progression of the acute respiratory complications that type 2 diabetes may add to the COVID-19 infection.

DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 162 (2020) 108125



ELSEVIER

Contents available at [ScienceDirect](#)

Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International Diabetes Federation



Commentary

COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?

Gianluca Iacobellis*



- Ciclo di lavoro PS-Degenza Area Medica COVID-19
- Percorso del caso confermato
- Quale terapia ?
- Strumenti utili

Strumenti utili



Definizione di Ards (*sindromi da distress respiratorio acuto*):

Paziente ospedalizzato di qualsiasi età con **sindrome infiammatoria polmonare**, caratterizzata da:

- lesioni alveolari diffuse
- aumento permeabilità capillari polmonari, con incremento dell'H₂O polmonare extracapillare, definito come edema polmonare non cardiaco
- riduzione della "compliance" polmonare
- infiltrati polmonari bilaterali diffusi a tutti i segmenti
- dispnea grave, tachipnea e cianosi, nonostante somministrazione di O₂.

Criteri AECC:

- insorgenza acuta della malattia;
- PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg, indipendentemente dal PEEP (Positive End Expiratory Pressure);
- infiltrati bilaterali all'rx torace in proiezione AP;
- pressione di chiusura dei capillari polmonari (PCWP) < 18 mmHg
- Esclusione di origine cardiaca dell'edema polmonare.

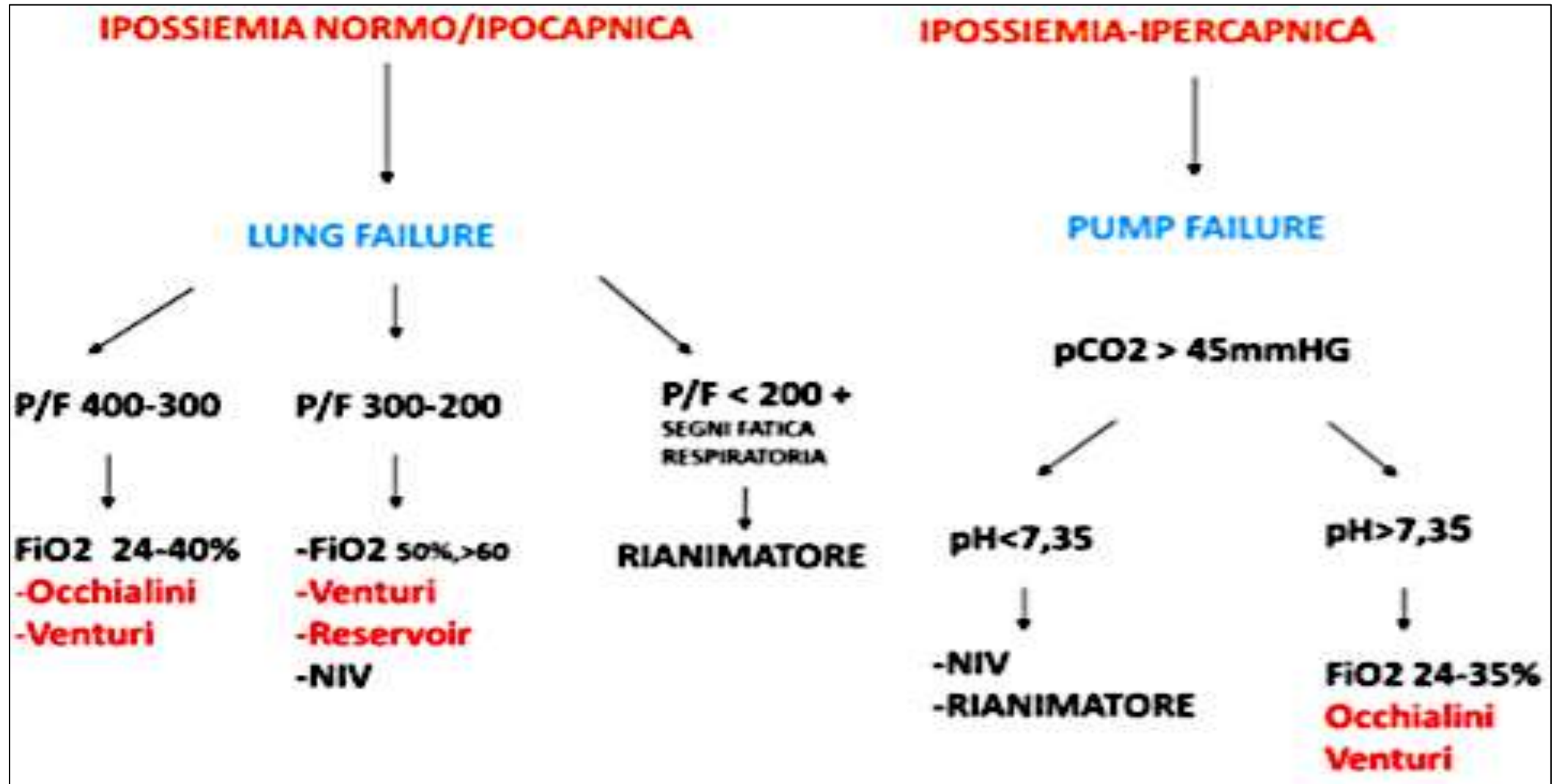
Esame	Note
Emocromo	Linfopenia molto frequente, correla con ARDS e morte Neutrofilia se sovrainfezione batterica
PCR	Correla con ARDS
Procalcitonina	Spesso normale
LDH, GOT, GPT, CK	LDH correla con ARDS, LDH e GOT correlano con ARDS e morte
Bilirubinemia, Gamma-GT	Bilirubinemia correla con ARDS e morte
Creatininemia, Azotemia, Natriemia, Kaliemia	Creatininemia correla con ARDS, azotemia correla con ARDS e morte
Glicemia	Correla con ARDS
BNP, Troponina	Troponina correla con prognosi peggiore
AP, APTT, fibrinogenemia, d-dimero, ATIII	AP correla con ARDS, d-dimero correla con ARDS e morte

Esame	Note
Ferritinemia	Correla con ARDS
LDL e pCHES	LDL correla inversamente con ARDS, pCHES correla inversamente con ARDS e morte
Elettroforesi sieroproteica IgG, IgA, IgM	Albuminemia correla inversamente con ARDS e morte Gamma-globuline correlano con ARDS e morte
Esame chimico-fisico delle urine	
Sierologia per HbsAg, anti-HCV, HIV	
HbA1c	Se anamnesi di diabete mellito e/o glicemia a digiuno > 126 mg% e/o glicemia casuale > 200 mg%
Ag urinari per patogeni respiratori	Se si sospettano altre infezioni/sovrainfezioni
Quantiferon	Se sospetto di TBC
Emocoltura	Se febbre resistente a terapia e/o se sospetta sovrainfezione batterica
IL-6 (da inviare al Buccheri La Ferla)	In soggetti selezionati in stadio IIB/III e candidati a terapia con tocilizumab

- Questo profilo va inteso **ad integrazione del profilo ematochimico PS**, ma quest'ultimo va ripetuto all'ingresso in degenza area medica se non è recente (es.: > 12-24 h)
- Inoltre, bisogna valutare altri esami ematochimici in funzione delle comorbidità

Insufficienza respiratoria tipo 1 e tipo 2

SU 4



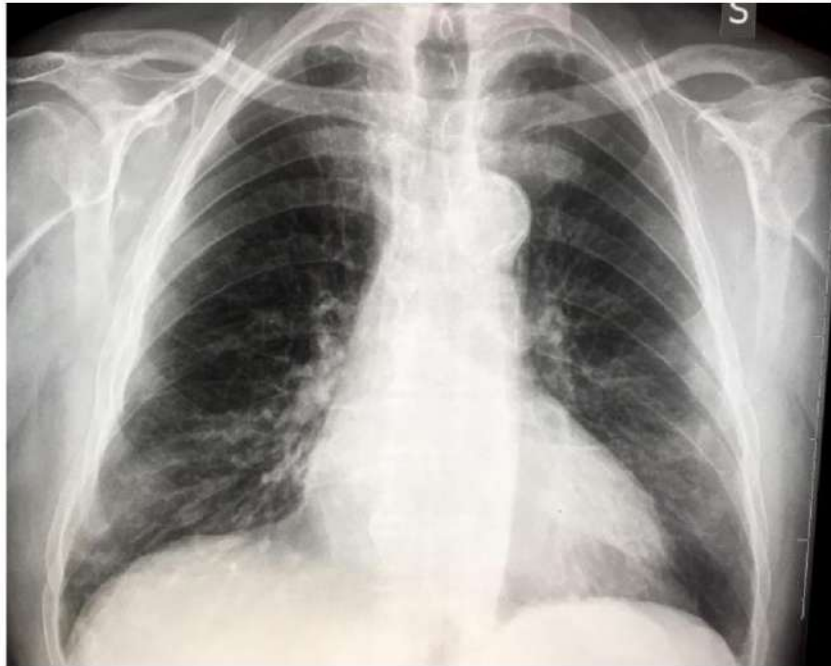
Per calcolare P/F o PaO2/FiO2 → https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/PaO2_FiO2Ratio.htm

Esame	Indicazioni in PS	Indicazioni in degenza area medica	Note
Eco torace	2° scelta per contribuire alla definizione dello stadio, se TC non agevolmente praticabile	2° scelta per monitorare decorso 2° scelta se peggioramento in pz non trasportabili/molto critici	Necessario minicorso di formazione Sensibilità > dell'rx torace
Rx torace	3° scelta per contribuire alla definizione dello stadio, se TC non agevolmente praticabile	3° scelta per monitorare decorso 3° scelta se peggioramento in pz non trasportabili/molto critici	Per limitare il consumo di DPI/rischio di esposizione, raggruppare le richieste così da eseguire il massimo numero possibile di esami con portatile
Tc torace	1° scelta per contribuire alla definizione dello stadio - Se rx torace/eco torace negativi con clinica/es.lab. positivi	1° scelta se peggioramento → eseguire o ripetere dopo 2-3 giorni 1° scelta se se stabilità o miglioramento → ripetere dopo 5-7 giorni	Per limitare il consumo di DPI/rischio di esposizione, limitare l'esame ai pazienti in cui la TC può significativamente modificare l'iter clinico e la prognosi

Eco torace → approfondire su Minicorso «Ecografia Toracica» SU 6

1. fase precoce in cui è possibile vedere nel contesto di un polmone normale aree focali d'incremento delle linee B fisse.
2. Aumento delle aree focali, comparsa di consolidamenti triangolari subpleurici o aree focali di "white lung".
3. Fase avanzata in cui sono evidenti consolidamenti, specialmente nelle regioni posterobasali, e diffusi cambiamenti artefattuali. Questa fase è simile all'ARDS.





1a



1b

Fig.re 1a, 1b. La radiografia 1a mostra minime alterazioni periferiche, in sede basale bilaterale, riconducibili a focali aree di tenue ipodiafania. La radiografia 1b, a pochi giorni di distanza dalla 1a, mostra la comparsa di multiple e bilaterali opacità parenchimali, oltre che a diffuse e bilaterali alterazioni di tipo reticolare.

Semeiotica TAC (Stefano Elia)

FASE PRESINTOMATICA

Poche aree di iperdensità a vetro smerigliato, spesso unilaterali, con coinvolgimento di rari segmenti.

PRIMA SETTIMANA DALL'INIZIO DEI SINTOMI

Le lesioni diventano bilaterali, più estese, diffuse, con interessamento di numerosi segmenti. Si tratta prevalentemente di aree a vetro smerigliato, con distribuzione preferenzialmente periferica ma anche centrale, in alcuni casi con sovrapposizione di ispessimento dei setti inter e intra-lobulari (crazy paving) e talvolta associate a ispessimento della pleura adiacente. Reperti rari sono versamento pleurico e linfadenopatie

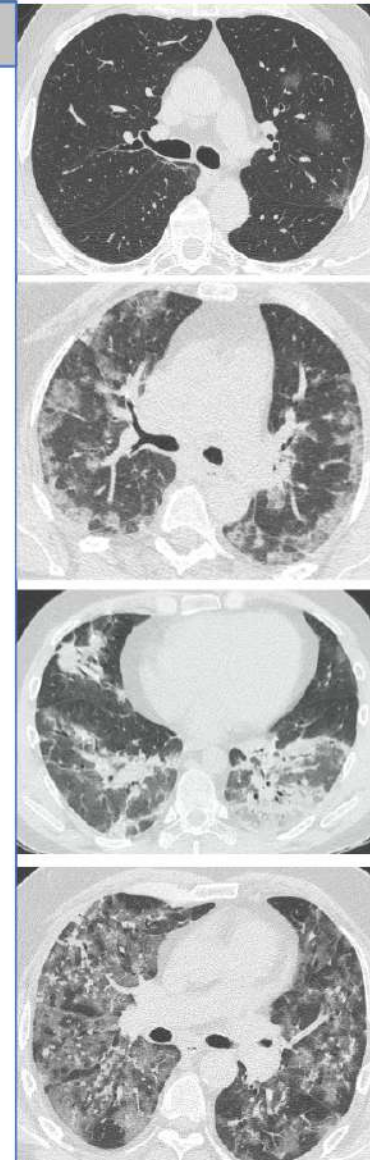
SECONDA SETTIMANA

Il pattern a vetro smerigliato si riduce ma è ancora predominante e compaiono aree di consolidazione parenchimale spesso con le caratteristiche della OP.

EVOLUZIONE

La maggior parte dei pazienti va incontro a una evoluzione favorevole con riduzione delle alterazioni polmonari.

Alcuni pazienti si complicano manifestando un quadro TC di franca ARDS.



“Risk factors associated with both ARDS development and progression from ARDS to death included:

- **older age** (HR = 3.26; 95% CI, 2.08-5.11; and HR = 6.17; 95% CI, 3.26-11.67, respectively);
- **neutrophilia** (HR = 1.14; 95% CI, 1.09-1.19; and HR = 1.08; 95% CI, 1.01-1.17, respectively);
- organ and coagulation dysfunction such as higher **lactate dehydrogenase** (HR = 1.61; 95% CI, 1.44-1.79; and HR = 1.3; 95% CI, 1.11-1.52, respectively); and **D-dimer** (HR = 1.03; 95% CI, 1.01-1.04; HR = 1.02; 95% CI, 1.01-1.04, respectively).
- The researchers noted that presentation with a **fever of 39°C or higher** was also linked to a higher likelihood for development of ARDS (HR = 1.77; 95% CI, 1.11-2.84) but a lower likelihood for death (HR = 0.41; 95% CI, 0.21-0.82).”

Mod. da: Wu C., et al. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

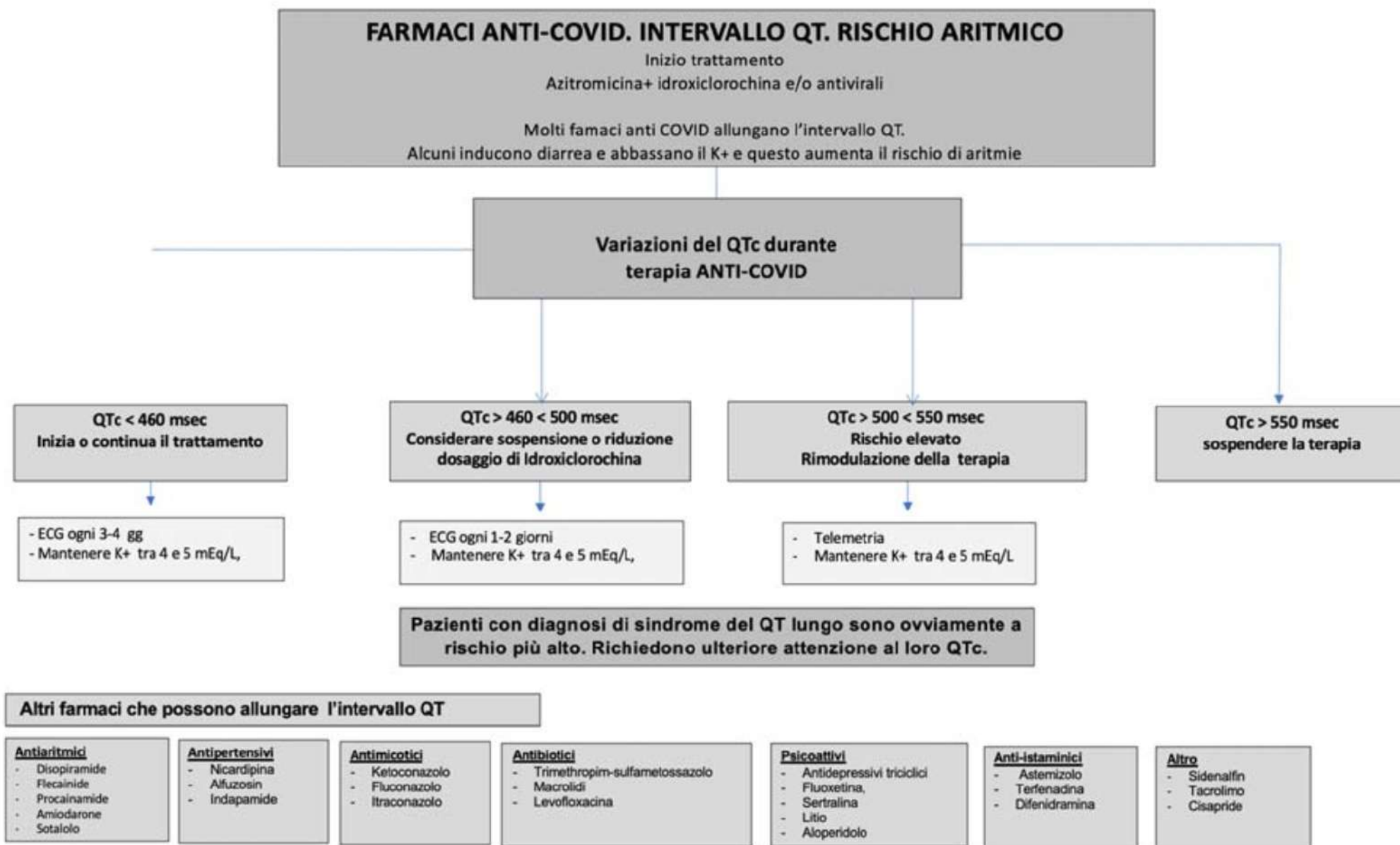
Predittori di evoluzione ad ARDS (da stadio IIB a IIB «progressivo»)

Almeno due criteri:

- Febbre persistente > 38.5°C
- Incremento progressivo della PCR
- Ferritinemia > 1000 ng/mL o incremento > 500 mg/dL
- Rapporto Neutrofili/Linfociti > 5/1 ed in incremento progressivo

Quando ripetere ECG per rivalutazione QTc

SU 11



- $\text{SaO}_2 < 90\%$ in aria ambiente o
- $\text{SaO}_2 < 92\%$ con O_2 convenzionale
 - e/o $\text{FR} \geq 30-35$
 - e/o lattatemia $\geq 4 \text{ mmol/l}$
 - e/o $\text{P/F} < 200 \text{ mmHg}$
 - e/o ARDS

Quando in Subintensiva o in Intensiva ICU ?

Se $SO_2 < 90\%$ nonostante O_2 a 15 lt/min, $FR > 30/\text{min}$, evidenza clinica di distress respiratorio

- pz. necessita di monitoraggio continuo,
- pz. potrebbe necessitare di CPAP/NIV, non
- pz. potrebbe necessitare di IOT e ventilazione meccanica invasiva

→ Va in **Area Subintensiva o Intensiva**

La puntualità e correttezza di tale procedura è fondamentale per tutte le successive decisioni cliniche !
→ Valutare sempre la corretta frequenza di rivalutazione

Vedi scheda NEWS

Specificare:

- modalità di somministrazione O₂ (aria ambiente = AA; occhiali = O; maschera = M; Venturi = V; CPAP = C)
- flusso (in l/min) ed ev. FiO₂ (in l/min)

Se tampone positivo

pz autosufficiente → dimesso all'HotelCovid o in isolamento al proprio domicilio

pz non autosufficiente → resta ricoverato fino a negativizzazione

Se due tamponi ripetuti negativi (a distanza > 24 h)

pz autosufficiente → dimesso all'HotelCovid o in isolamento al proprio domicilio

pz non autosufficiente → dimissione protetta al Distretto

«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.»

<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4274>

Criteri di guarigione clinica per COVID-19

- 1) Apirettico da 72 h
- +
- 1) $SO_2 \geq 94\%$ (o $\geq 90\%$ per i cronici) in AA (o $PaO_2/FiO_2 > 300$ in AA)
- +
- 3) $FR < 22$ a riposo

La negatività del tampone non è criterio di guarigione

Il miglioramento del quadro radiologico non è un criterio di guarigione

«Il paziente guarito è 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.»

<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4274>

Criteri specifici per COVID-19

1) Criteri di guarigione clinica

+

2) Due tamponi negativi ad almeno 24 h di distanza

La negatività del tampone è criterio di guarigione

Il miglioramento del quadro radiologico non è un criterio di guarigione

Esempio 1: Caso confermato di **polmonite** dovuta a SARS-CoV-2 , sintomatico, con manifestazioni cliniche severe o critiche, ricoverato e dimesso da ricovero ospedaliero per acuti in regime ordinario, per il quale la COVID-19 costituisce il motivo principale del consumo di risorse nel ricovero

Diagnosi principale: **484.8** Polmonite in altre malattie classificate altrove

Diagnosi secondaria: **078.89** Altre malattie da virus specificate (che include la nuova malattia da SARS- CoV-2 (COVID-19))

Esempio 2: Caso confermato di sindrome da distress respiratorio (**ARDS**) dovuta a SARS-CoV-2

Diagnosi principale: **518.82** Altre insufficienze polmonari, non classificate altrove (il codice 518.82 ha tra gli inclusi: Sindrome da distress respiratorio acuto)

Diagnosi secondaria: **078.89** Altre malattie da virus specificate (che include la nuova malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19))

Inoltre: includere sempre le comorbidità principali !

Le criticità

- Quali sequele ?
- Quale modello di follow-up ?
- Quale ruolo del diabetologo nel follow-up post-dimissione ?

