

GESTIONE TERAPEUTICA DOMICILIARE DEL PAZIENTE CON COVID 19

Versione 1.0, 18 aprile 2020

Lo scopo di questo documento è quello di fornire ai MMG e ai medici impegnati nella gestione delle RSA un vademecum terapeutico per i pazienti con COVID 19. Le indicazioni sono valide sia per i casi confermati che per i casi sospetti, qualora vi sia impossibilità di rapida effettuazione di diagnosi virologica in quadri clinici altamente suggestivi.

1- DEFINIZIONE DI CASO

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

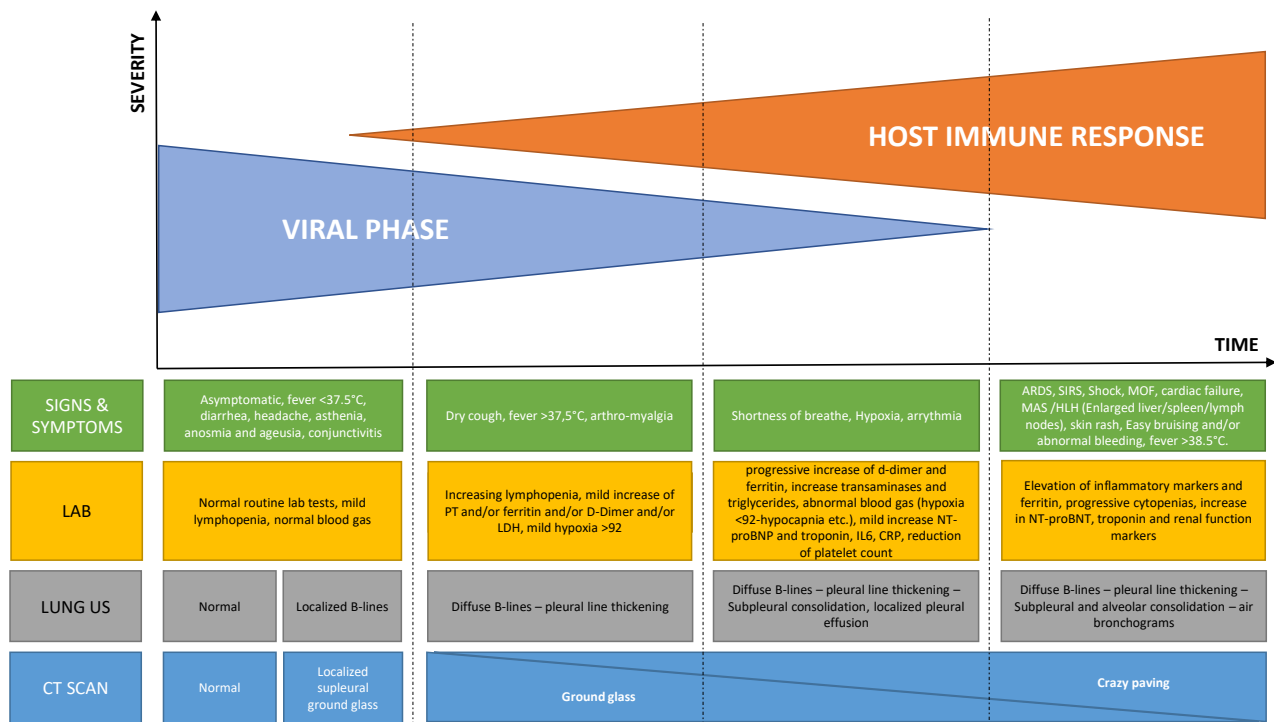
Sintomi aspecifici:

- | | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| - temperatura >37.5°C (88.7%) | - cefalea (13.6%) |
| - tosse (67.8%) | - brivido (11.5%) |
| - anoressia (40%) | - nausea e vomito (5%) |
| - astenia (38.1%) | - congestione nasale (4.8%) |
| - faringodinia (19.9%) | - diarrea (9.8%) |
| - dispnea (18.7%) | - congiuntivite (0.8%) |
| - mialgie-altralgalgia(14.9%) | - anosmia, ageusia,
vertigini |

Definizione di **caso confermato**: caso con tampone nasale o nasofaringeo positivo alla ricerca con metodica PCR validata di SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

2 - PATOGENESI DELLA MALATTIA GRAVE COVID-19

La patogenesi delle manifestazioni gravi dell'infezione da SARS-CoV-2 è ben rappresentata da questo schema redatto dalla "Rheuma Pain Academy" e disponibile all'indirizzo web: <http://www.rheumapainacademy.com/wp-content/uploads/2020/03/Algoritmo-COVID19.pdf>.



Nello schema sono evidenziati i segni e sintomi, le alterazioni degli esami di laboratorio e le alterazioni radiologiche (ecografiche e TC) e viene soprattutto evidenziata una prima fase in cui si assiste alla replicazione del virus e una seconda fase in cui, persistendo la replicazione virale, è possibile si scateni una esagerata risposta immunitaria dell'ospite. Questa fase, che può manifestarsi come rapido deterioramento clinico/laboratoristico/radiologico, compare solitamente tra 7 e 14 giorni dall'inizio dei sintomi (compatibilmente con una risposta immuno-mediata).

Altre rilevanti alterazioni sono state riscontrate dai colleghi immunologi e reumatologi cinesi:

- Livelli molto bassi di linfociti (soprattutto linfociti T CD8+ e cellule NK, Natural Killer) a livello del sangue periferico con una concomitante attivazione dei linfociti T;
- Livelli molto elevati di parametri infiammatori tra cui la proteina C reattiva (PCR) e citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF α , IL-8, e altre) che si configurano come una tempesta citonica in maniera non dissimile dalla "Cytokine Release Syndrome" osservata con la CAR-T cell therapy;
- Danno del sistema immunitario come indicato dall'atrofia e necrosi di milza e linfonodi in associazione a una riduzione nel numero dei linfociti negli organi linfatici;
- Infiltrato nelle lesioni polmonari principalmente composto da monociti e macrofagi, alcune cellule giganti multinucleate e solo minimi infiltrati linfocitari);
- Processi simili a vasculiti, sindrome da ipercoagulabilità e danno a molteplici organi (tipo multi-organ failure, MOF). L'aspetto istopatologico predominante è stato quello del danno endoteliale con vasi alveolari congesti ed edematosi, infiltrato infiammatorio, iperplasia/ispessimento della parete/stenosi luminale e emorragia focale dei piccoli vasi. Sono stati anche osservati trombi e, recentemente, un titolo elevato di anticorpi anti-cardiolipina e anti- β 2-glycoprotein I.

In funzione della complessità del quadro clinico e della possibile rapida evoluzione menzionata, generalmente osservabile a 7-14 giorni dall'inizio dei sintomi, si raccomanda una tempestiva valutazione in ambito ospedaliero delle forme gravi (vedi tabella al fondo)

Nei soggetti con forme lievi, per esempio febbre $\leq 38,0$ °C, PA e FC nella norma, assenza di disidratazione, presenza di tosse, rinite, faringodinia o diarrea lieve, assenza di dispnea e pulsossimetria normale, si consiglia l'inizio precoce di terapia antivirale quando indicato (vedi tabella al fondo) e il monitoraggio clinico a domicilio, ponendo comunque attenzione ai possibili peggioramenti a 7-14 giorni di malattia

3- TERAPIA DOMICILIARE

Di seguito le opzioni valide per la terapia precoce domiciliare, assimilabile alla terapia precoce in RSA, nei casi in cui non è indicata l'immediata valutazione ospedaliera (vedi tabella al fondo)

Si ricorda che in generale il trattamento antivirale viene consigliato per le forme lievi nei pazienti oltre i 50 anni di età e/o con comorbidità (diabete, ipertensione, cardiopatie, BPCO, immunodepressione).

- **Antivirali**

- a. **Idrossiclorochina/Clorochina**

Modalità di prescrizione: *off label*

Dosaggio: 1° giorno idrossiclorochina 400 mg x 2/die e dal 2° giorno 200 mg x 2 /die

Durata: 7 giorni

Reazioni avverse: Prolungamento dell'intervallo QT, Ipoglicemia, Insufficienza epatica o renale, Anemia emolitica in caso di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).

Link a scheda AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina_02.04.2020.pdf/9b4cf710-44ec-3a8e-8493-649d96cfb106

Idrossiclorochina e clorochina (quest'ultimo attualmente scarsamente disponibile sul territorio nazionale) sono farmaci antimalarici utilizzati in ambito reumatologico per il trattamento di malattie infiammatorie/autoimmuni sistemiche (Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide); soprattutto per il primo vi sono dati di buona tollerabilità a lungo termine.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che clorochina abbia un effetto antivirale diretto nei confronti di SARS-CoV-1 e nei confronti di un ceppo di SARS-CoV-2: il meccanismo d'azione prevederebbe la modifica del pH endosomiale e, potenzialmente, inibendo il legame del virus alla membrana cellulare e interferendo con la glicosilazione, trasporto e rilascio delle proteine virali e del virus; inoltre altri studi *in vitro* hanno osservato una maggiore potenza di idrossiclorochina in confronto a clorochina. Inoltre le due molecole hanno un effetto immunomodulante potenzialmente utile a prevenire la risposta immuno-mediata (anche attraverso la down-regulation dei Toll-like receptors).¹³ Sono stati annunciati dati preliminari su 100 pazienti arruolati in trial in corso in Cina: pazienti trattati con clorochina hanno mostrato una più rapida risoluzione della febbre, miglioramento del quadro TC polmonare e tempo di recupero inferiore rispetto ai pazienti non trattati, in assenza di eventi avversi significativi. AIFA si è espressa contro la somministrazione di idrossiclorochina in associazione (a lopinavir/ritonavir o azitromicina) in quanto non sostenuto dai dati di sicurezza disponibili né da prove di maggiore efficacia.

Si segnala la possibilità da parte dei MMG di prescrizione di idrossiclorochina alla farmacia ospedaliera di pertinenza associando il modulo di consenso informato *off label*

L'uso di altri antivirali disponibili, ovvero gli antiretrovirali quali lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat, è soggetto a evoluzione continua e appare di pertinenza specialistica. Cionondimeno, potrebbero rappresentare in casi selezionati una alternativa a idrossiclorochina nella terapia precoce in caso di controindicazioni o effetti collaterali di questa dopo confronto con lo specialista infettivologo.

- **Antibiotici**

- a. **Terapia antibiotica**

Sebbene nelle varie esperienze cliniche pubblicate la maggior parte dei pazienti con infezione grave da COVID-19 avesse ricevuto terapia antibiotica (50-80%), le linee guida cinesi ne suggeriscono l'uso mirato conseguente a una sorveglianza stretta per segni e sintomi di sovrainfezione batterica. Va comunque tenuto presente che alcune lesioni polmonari non sono ascrivibili unicamente all'effetto del virus o della risposta immunitaria per cui in molti casi viene prescritta una terapia antibiotica empirica. Inoltre le caratteristiche cliniche di pazienti deceduti con COVID-19 supportano la possibilità di co-infezioni batteriche. La terapia antibiotica va quindi scelta in funzione delle caratteristiche del paziente e sulla base delle indicazioni correnti per le polmoniti di comunità.

- b. **Azitromicina**

Modalità di prescrizione: in label per sospette/accertate sovrainfezioni batteriche e per dose/die, off label per la durata del trattamento.

Dosaggio: 500 mg x1/die per 5 giorni

Reazioni avverse: Insufficienza epatica grave, Prolungamento dell'intervallo QT

Link a scheda AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b

Azitromicina 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 razionale del loro utilizzo risiederebbe nella copertura di eventuali sovra-infezioni batteriche e, soprattutto, nelle proprietà anti-infiammatorie e immunomodulanti (down-regulation delle molecole di adesione della superficie cellulare, ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari e inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili).

Per quanto riguarda la COVID-19 sono state pubblicati due lavori su casistiche limitate. Il primo in pazienti ricoverati affetti da COVID-19: 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. Gli autori hanno osservato una percentuale più elevata di clearance virale (esito primario dello studio) nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina (6/20) rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina.

Inoltre, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese (n=11), ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina non vi fosse una rapida clearance virale come osservato nel precedente studio. con idrossiclorochina. Come menzionato, AIFA si è espressa contro la somministrazione di idrossiclorochina in associazione (a lopinavir/ritonavir o azitromicina) in quanto non sostenuto dai dati di sicurezza disponibili nè da prove di maggiore efficacia.

In alternativa alla Azitromicina si possono utilizzare : doxiciclina 100 mg x 2 per 7 giorni

+/- amox/ac.clav. 1 gr x 3 per 7 giorni

Si segnala la possibilità da parte dei MMG di prescrizione dell' antibiotico alla farmacia ospedaliera di pertinenza

- **Altri farmaci**

- a. **Eparine a basso peso molecolare**

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono ampiamente utilizzate per la prevenzione del tromboembolismo venoso e per la terapia anticoagulante (inclusa la terapia della tromboembolia polmonare). L'OMS raccomanda l'uso EBPM per la prevenzione della tromboembolia venosa in pazienti con malattia COVID-19.⁵⁸ Tuttavia le EBPM hanno dimostrato di possedere anche proprietà antinfiammatorie (la frazione non anticoagulante di enoxaparina può sopprimere *in vitro* il rilascio di IL-6 e IL-8 da cellule epiteliali polmonari umane) e verosimilmente l'attachment di proteoglicani eparan solfato con il recettore ACE2 cellulare. In aggiunta potrebbe essere utile, nel contesto della alterazione endoteliale e coagulativa osservata in pazienti con malattia grave/critica da COVID-19, un trattamento anticoagulante. Inoltre in certi pazienti con infezione grave da COVID-19 (con rischio trombotico o D-Dimero significativamente elevato) l'utilizzo di terapia anticoagulante (principalmente eparina a basso peso molecolare) è stato associato a un migliore outcome clinico.

Il razionale quindi dell'utilizzo di EPBM (e in particolare di enoxaparina) risiederebbe nei seguenti potenziali effetti: prevenzione dell'attaccamento del virus con la cellula umana, prevenzione della tempesta infiammatoria indotta da citochine, prevenzione della progressione di casi moderati/gravi a critici con coagulazione intravasale disseminata.

Vi è però discussione sulla dose di enoxaparina da utilizzarsi: secondo alcuni sarebbe indicata una dose per la profilassi del tromboembolismo venoso mentre per altri autori sarebbe indicata una dose scoagulante. Data l'assenza di dati definitivi al momento abbiamo deciso di consigliare una dose profilattica in tutti i pazienti ricoverati e una dose scoagulante in pazienti critici e in condizioni clinico/laboratoristiche particolari (come elevazione del D-Dimero e consumo del complemento per attivazione tissutale). Potrebbe essere utile, vista la tipologia dei pazienti ospiti in RSA, l'utilizzo di enoxaparina a dose profilattica, salvo controindicazioni, anche in fase più precoce.

Link a scheda AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7

Si segnala la possibilità da parte dei MMG di prescrizione delle EBPM alla farmacia ospedaliera di pertinenza

b. Farmaci anti-infiammatori non steroidei

In seguito a segnalazioni, in particolare dai social media, e le dichiarazioni del Ministro Francese della sanità su un potenziale effetto peggiorativo di ibuprofene in pazienti COVID-19, il 18 marzo 2020 EMA ha dichiarato che “Attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l’ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19. L’EMA sta monitorando attentamente la situazione e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili su questo problema nel contesto della pandemia.” (disponibile sul sito web: <https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ema-sull-uso-di-anti-infiammatori-non-steroidi-per-covid-19>).

Ciononostante visto il profilo di tollerabilità associato all’uso di paracetamolo si consiglia l’utilizzo di quest’ultimo per gestire i sintomi (febbre, dolore) associati a malattia COVID-19.

c. ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell’angiotensina (sartani)

In seguito a segnalazioni e a un intenso dibattito scientifico sul potenziale effetto peggiorativo di inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina (ACE) e i bloccanti del recettore per l’angiotensina (ARB, sartani) sul decorso della malattia COVID-19 il 23 marzo 2020 EMA si è espressa contro l’eventuale modifica della terapia antiipertensiva contenente tali molecole. EMA ha dichiarato “Attualmente, non vi sono evidenze di studi clinici o epidemiologici che stabiliscano un legame tra gli ACE-inibitori o gli ARB e il peggioramento della malattia da COVID-19. Esperti nel trattamento di patologie cardiache e di disturbi della pressione arteriosa, tra cui la Società Europea di Cardiologia, hanno già rilasciato dichiarazioni in tal senso (<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19> e [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)”). Si consiglia dunque di non modificare la terapia antiipertensiva in atto in pazienti in trattamento con ACE-inibitori o sartani.

d. Corticosteroidi

L’utilizzo di corticosteroidi è attualmente fonte di discussione nell’ambito della terapia dell’infezione da SARS-CoV-2.

Da un lato vi sono dubbi sulla loro efficacia (soprattutto derivanti da altri modelli di polmoniti virali come Influenza e RSV), sulla loro tollerabilità (elevata incidenza di effetti avversi in corso di terapia per SARS-CoV-1) e, soprattutto, sul potenziale ritardo nella clearance virale. Questa possibile ritardata eliminazione virale è stata osservata in un piccolo studio: pazienti in cui era stata utilizzata terapia corticosteroidica (5/66) avevano avuto tempi di negativizzazione del RNA virale più lunghi su tampone nasofaringeo e campioni fecali.

D'altra parte vi sono dati su modelli animali e studi osservazionali riportanti un beneficio in corso di infezione da SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Sono inoltre disponibili dati sulla tollerabilità dei corticosteroidi a breve termine anche a dosi elevate e i risultati di un recente trial randomizzato che ha dimostrato un migliore outcome clinico in pazienti con ARDS (nel 75% dei casi per cause infettive) trattato con desametasone (20 mg per 5 giorni e 10 mg per 5 giorni). Per quanto concerne l'epidemia in corso le linee guida cinesi considerano l'utilizzo di corticosteroidi per periodi brevi e con dosi moderate/elevate ["Glucocorticoids can be used in a short time (3–5 days) according to the degree of dyspnea and the progress of chest imaging if appropriate and the recommended dose is not more than the equivalent to 1-2 mg/kg methylprednisone per day]. Inoltre un interessante lavoro su 201 pazienti con COVID-19 ha suggerito che l'utilizzo di corticosteroidi prima dell'insorgenza di ARDS non ne prevenisse la comparsa ma che, una volta presente, i pazienti trattati con metilprednisolone avessero un rischio statisticamente minore di morire (HR, 0.38; 95% CI, 0.20-0.72).

Per queste ragioni non è stata raggiunta, a oggi, una consensus (e l'OMS si è espressa contro un loro uso sistematico) sulla necessità, sulla molecola, timing e sul dosaggio dei corticosteroidi in pazienti con malattia grave COVID-19. Viene quindi suggerita cautela nel loro utilizzo soppesando rischi e benefici; i dosaggi suggeriti sono (somministrati al mattino preferenzialmente) per il desametasone di 0.2 mg/Kg (giorni 1-5) e 0.1 mg/Kg (giorni 5-10) e per il metilprednisolone 1-2 mg/Kg (max. 3 mg/Kg) e poi a scalare dal giorno 4 in avanti.

L'uso è comunque da riservarsi a pazienti monitorati in ambito ospedaliero o a casi specifici dopo confronto con lo specialista infettivologo

Tabella riassuntiva della gestione terapeutica domiciliare/RSA del paziente con COVID-19

Tipologia di paziente	Presentazione clinica	Gestione	Terapia farmacologica	Note
Paziente asintomatico		- Nessun intervento, sorveglianza sanitaria e contatto con il MMG (telefonico o telemedicina) - Isolamento come da disposizione DISP	Nessuna	
Paziente con sintomi lievi in assenza di fattori di rischio: - età < 50 anni e assenza di comorbidità (ipertensione, patologia cardiovascolare, diabete, obesità, insufficienza renale cronica, immunodepressione)	- Febbre > 37,5° - tosse - sintomi da raffreddamento - eupnoico (SpO2 > 95%) - P.A. e F.C. normali - non alterazioni coscienza	- Monitoraggio clinico telefonico ogni 24h- 48h (telefonico o telemedicina) - Controllo temperatura corporea e atti respiratori 2 volte al dì - Segnalazione al DISP e isolamento del paziente come da indicazioni - Isolamento dei contatti asintomatici per 14 gg dall'ultimo contatto con il caso come da indicazioni - Attivazione Unità Speciali di Continuità Assistenziale	- Paracetamolo sino a 1g x 3/die - Idratazione e cura dell'alimentazione - Sedativi della tosse periferici (levodropropizina) e/o centrali (cloperastina, diidrocodeina ecc)	Preferibile non utilizzare ibuprofene o altri FANS
Paziente con sintomi lievi in presenza di fattori di rischio: - età > 50 anni e/o comorbidità (ipertensione, patologia cardiovascolare, diabete, obesità, insufficienza renale cronica, immunodepressione)	- Febbre > 37,5° - tosse - sintomi da raffreddamento - eupnoico (SpO2 > 95%) - P.A. e F.C. normali - non alterazioni coscienza	Come sopra	Come sopra + - Idrossiclorochina 400 mg x 2 il 1° giorno; dal 2° giorno 200 x 2 per 7 gg Terapia antibiotica: - Si può considerare azitromicina 500 mg/die per 5 giorni (vedi a lato) oppure doxiciclina 100 mg x 2 per 7 giorni +/- amox/clav 1 gr x 3 per 7 gg -Enoxaparina 4.000 Uie in profilassi per eventi trombo-embolici nel paziente con ridotta motilità. -Non modificare la terapia antiipertensiva in atto con ACE-inibitori o sartani	Considerare effetti collaterali prolungamento dell'intervallo QT, ipoglicemia, danno epatorenale, anemia emolitica (deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi) In caso di intolleranza/contrindicazioni possibile uso di antivirali (lopinavir, darunavir) su consiglio infettivologico Azitromicina in associazione con idrossiclorochina aumenta rischio aritmie, in particolare in pz con QT lungo (warning di AIFA) La terapia antibiotica per sospetta infezione va comunque valutata e scelta sulla base del quadro clinico Non è raccomandato l'uso concomitante di altri anticoagulanti; se già in terapia anticoagulante non modificare. Prestare cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti

FORME CLINICHE MERITEVOLI DI VALUTAZIONE OSPEDALIERA

- Porre attenzione nel monitoraggio dei pazienti ai possibili peggioramenti del quadro clinico a 7-14 giorni di malattia in caso di forme inizialmente lievi
- Ad ogni modo, sia nell'osservazione iniziale che durante il monitoraggio, *necessità di valutazione del paziente in ambito ospedaliero o equivalente (Rx o Eco Torace e/oTAC, emogasanalisi, esami ematici)* se presenti uno o più dei seguenti fattori:
 - **Dispnea di ogni grado**
 - **Frequenza respiratoria > 22/minuto**
 - **SpO2 ≤95% AA**
 - **Alterazioni dello stato di coscienza**
 - **Febbre > 38° di durata ≥7 giorni**

Si sottolinea che i contenuti di questo documento sono stati criticamente sviluppati alla luce della letteratura e delle indicazioni esistenti (SIMIT, AIFA, CDC, ECDC, Linee Guida Cinesi). Il contenuto del documento sarà sottoposto a monitoraggio e revisioni in funzione del rapido evolvere delle evidenze scientifiche e della situazione epidemica.

Gruppo di lavoro Terapia COVID domiciliare e nelle RSA – Regione Piemonte

Prof. Giovanni Di Perri – Ordinario di Malattie Infettive, Università di Torino

Prof. Stefano Bonora – Associato di Malattie Infettive, Università di Torino

Dott. Roberto Venesia- Segretario regionale FIMMG Piemonte

Dott.ssa Valeria Ghisetti – Responsabile Microbiologia e Virologia Ospedale Amedeo di Savoia, Torino