

La gestione della malattia COVID-19



Documento
di indirizzo
**AIPO-ITS
METIS**

SOMMARIO

| | |
|--|-----------|
| Società Scientifiche | 4 |
| Presentazione | 5 |
| 1. Diagnosi differenziale dei pazienti con sospetta infezione da COVID-19 in un <i>setting</i> ambulatoriale | 6 |
| – Come effettuare il <i>triage</i> in un paziente ad elevato sospetto | 9 |
| – Come seguire un paziente a domicilio | 9 |
| – Qual è il ruolo dei test diagnostici (tampone e sierologici): quando e quali effettuare? | 10 |
| 2. Ecografia polmonare a domicilio nella polmonite da COVID-19 | 12 |
| – Introduzione | 12 |
| – Cosa cercare | 12 |
| – Prognosi ecografica | 12 |
| 3. Come creare una interazione virtuosa tra ospedale e territorio? | 13 |
| – Proposte per un percorso virtuoso Territorio-Ospedale ovvero i pazienti più severi o a maggior rischio devono avere la priorità previa stratificazione della gravità | 13 |
| – Proposte per un percorso pazienti che si presentano in Pronto Soccorso ovvero con sintomatologia respiratoria acuta da SARS-CoV-2: diagnosi e stratificazione della gravità | 16 |
| – Percorso dall’Ospedale verso il Territorio ovvero criteri di dimissibilità in base alle condizioni cliniche: dimissione a domicilio o in altro istituto di cura. Nel caso di dimissione al domicilio quale modalità di presa in carico è utile alla continuità delle cure? | 17 |
| 4. Quali sono i principali fattori di rischio e i fattori predisponenti a una infezione da COVID-19 e che possono compromettere la prognosi nel caso in cui si sviluppi un’infezione da COVID-19? | 20 |
| – Ipertensione e patologie cardiovascolari | 20 |
| – Diabete | 20 |
| – BPCO e fumo | 21 |
| – HIV | 21 |
| – Altre comorbidità | 21 |
| 5. Quali sono le indicazioni per le vaccinazioni antinfluenzale ed anti-pneumococcica? | 22 |
| – Vaccino antinfluenzale | 23 |
| – Vaccino anti-pneumococcico | 24 |
| 6. Gestione domiciliare della terapia COVID-19 | 26 |
| – Quali sono le caratteristiche generali dei pazienti con infezione da COVID-19 che possono, previa attenta monitorizzazione, essere trattati a domicilio? | 26 |
| – Terapie adiuvanti nella polmonite da SARS-CoV-2 | 30 |

| | |
|--|-----------|
| 7. Gestione terapeutica dei pazienti con infezioni respiratorie croniche e/o con comorbidità presso l'ambulatorio del MMG | 32 |
| – Pazienti con patologie respiratorie croniche ovvero quali sono i percorsi terapeutici proposti per la gestione dei pazienti con patologie respiratorie croniche (asma, BPCO, bronchiectasie, ecc.) presso l'ambulatorio del MMG? | 32 |
| – Terapie preventive/protettive possibili | 33 |
| – Proposte e indicazioni per una efficace co-gestione specialista/MMG | 33 |
| – I pazienti con comorbidità (asma, BPCO, scompenso cardiaco, etc.) hanno bisogno di un percorso particolare? Quale? | 34 |
| 8. Gestione terapeutica del paziente ospedalizzato | 35 |
| – Idrossiclorochina ed antivirali | 35 |
| – Quando aggiungere un'antibiotico terapia e quale? | 36 |
| – Antiossidanti | 36 |
| – Terapia anticoagulante | 36 |
| – Anticorpi monoclonali e altre terapie immunomodulanti | 37 |
| – Corticosteroidi | 38 |
| – Plasma iperimmune nella terapia della SARS-CoV-2 | 39 |
| 9. Ossigenoterapia e supporti ventilatori | 40 |
| – Ossigenoterapia | 40 |
| – Supporti ventilatori | 40 |
| 10. Gestione terapeutica del paziente dimesso | 41 |
| Bibliografia | 42 |
| Allegato 1 | 46 |
| – SCHEDA 1 - Schema tipo di <i>triage</i> telefonico eseguito anche da Personale di Studio | 46 |
| – SCHEDA 2 - <i>Triage</i> clinico-epidemiologico | 47 |
| Appendice 1 - Tabella di confronto delle Linee guida Regionali (ottobre 2020) | 48 |
| Appendice 2 - Utilizzo della tecnologia di primo livello per il monitoraggio | 50 |

SOCIETÀ SCIENTIFICHE

A cura di

AIPO-ITS

Adriano Vaghi

Presidente AIPO-ITS, Milano

Giancarlo Bosio

UO Pneumologia, ASST Cremona

Massimo Calderazzo

Mauro Carone

Marco Confalonieri

Fabrizio Dal Farra

Marco Dottorini

Venerino Poletti

Teresa Renda

Lina Zuccatosta

Comitato Esecutivo AIPO-ITS

METIS

Tommasa Maio

*Segretario Nazionale FIMMG Continuità Assistenziale,
Responsabile area vaccini FIMMG e Vice Presidente METIS*

Massimo Magi

Segretario Regionale FIMMG Marche e Presidente Nusa Servizi

Paolo Misericordia

Responsabile Centro studi FIMMG e Segretario Provinciale FIMMG Fermo

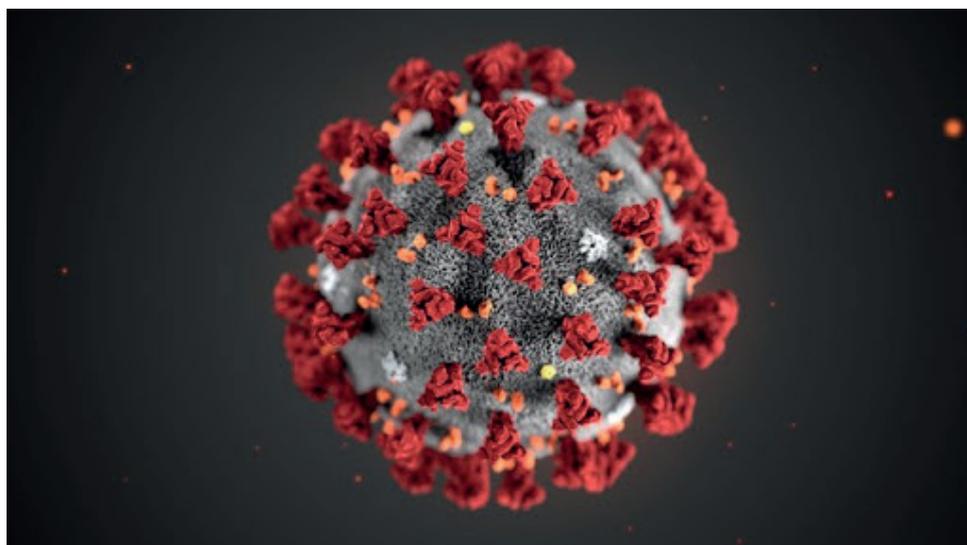
Segreteria Editoriale: **Pamela Micheletti**

Coordinamento Redazionale: **Carlo Zerbino**

AIPO Ricerche Edizioni

Copyright © Dicembre 2020 AIPO-ITS e METIS

PRESENTAZIONE



AIPO-ITS (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri-Italian Thoracic Society) e METIS (Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale) hanno rinnovato il proprio impegno nella ricerca e nella divulgazione scientifica in relazione alla malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19).

In tutti questi mesi i nostri Associati hanno continuato a lavorare costantemente negli ospedali e sul territorio senza però mai venir meno agli sforzi nel campo della ricerca scientifica e della diffusione di informazioni di alto livello comunicativo e scientifico.

Le due Società Scientifiche pubblicano un Documento di Indirizzo frutto del lavoro prezioso e delle esperienze di molti medici Italiani per la gestione della malattia da COVID-19 e gli approcci di gestione Ospedale/Territorio.

Questo Documento ha seguito un elevato rigore metodologico reso doveroso dalla necessità di mettere ordine alle tante e nuove evidenze scientifiche, sempre in continua evoluzione.

Le due Società Scientifiche, impegnate in prima linea sul COVID-19, rappresentano oggi un punto di riferimento nazionale di elevato livello scientifico al servizio dei propri associati e di tutta la comunità medico-scientifica.

01

Diagnosi differenziale dei pazienti con sospetta infezione da COVID-19 in un *setting* ambulatoriale

I pazienti con COVID-19 possono avere diversi tipi di presentazione clinica e livelli diversi di gravità della malattia. Molti soggetti possono essere del tutto asintomatici oppure presentarsi con lievi sintomi che dopo un periodo di incubazione di circa 5 giorni (intervallo 2-14 giorni), si manifestano con (Tabella 1):

| | |
|---|------------------------------------|
| Temperatura corporea > 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%) |
| Espettorazione produttiva (33,7%) | Diarrea (3,8%) |
| Faringodinia (19,9%) | Emottisi (0,9%) |
| Dispnea (18,7%) | Congiuntivite (0,8%) |
| Mialgie-altralgalgia (14,9%) | Anosmia, ageusia, vertigini |

Tabella 1. Percentuale di sintomi nella coorte di pazienti più grande fino ad oggi (mod. da Guan et al. 2020¹).

I sintomi come febbre e tosse non distinguono tra casi lievi e gravi né prevedono il corso di COVID-19.^{2,3}

Una parte dei pazienti con COVID-19 può presentare sintomi collegati a polmonite con dispnea, perdita dell'appetito, stato confusionale, iperpiressia, dolore o sensazione di oppressione toracica.

L'esame clinico può evidenziare una alterazione della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria, della pressione arteriosa e della saturimetria. La dispnea, che compare più raramente, è stata identificata come un forte segnale di un possibile aggravarsi del quadro clinico.

Nella maggior parte dei casi il decorso è benigno con risoluzione entro pochi giorni; solo il 10% dei pazienti rimane sintomatico anche durante la seconda settimana. Il perdurare della sintomatologia aumenta il rischio di un decorso più grave.

Inoltre, studi preliminari indicano che il 17-40% di tutti i soggetti infetti COVID-19 può rimanere asintomatico durante il decorso dell'infezione.^{4,5}

Nella pratica clinica è molto complesso differenziare i sintomi COVID da patologie di tipo influenzale/raffreddamento considerando l'aspecificità del suo esordio e dei disturbi correlati alla sua fase di presentazione. Risulta invece più utile e necessario differenziare il paziente sospetto dal caso accertato unitamente al rilievo di una anamnesi quanto più accurata circa la provenienza e le relazioni sociali.

A) Definizione di **Caso Sospetto**: paziente con sintomatologia compatibile con COVID-19 (un criterio maggiore e uno minore), in assenza di un'altra eziologia e dato anamnestico che possa comunque spiegare pienamente la situazione clinica, anche in assenza di contatto con caso noto.

| CRITERI MAGGIORI | CRITERI MINORI |
|-----------------------|-------------------------|
| Temperatura > 37,5 °C | Congiuntivite |
| Tosse | Astenia severa |
| Anosmia/disgeusia | Cefalea |
| | Rinorrea |
| | Disturbi gastroenterici |
| | Artromialgie diffuse |
| | Faringodinia |
| | Iperestesia cutanea |

I casi sospetti possono essere differenziati in:

A.1 Sintomi lievi (esordio > 4 giorni) in assenza di fattori di rischio

Febbre > 37,5°C, tosse, sintomi da raffreddamento, eupnea, non alterazione della coscienza

A.2 Sintomi lievi (esordio < 4 giorni) in presenza dei seguenti fattori di rischio

Età > 65, comorbilità (ipertensione, patologia cardiovascolare, diabete, obesità, insufficienza renale cronica), gravidanza, immunodepressione, contatto con positivo accertato

A.3 Sintomi moderati in assenza o presenza di fattori di rischio

Tutti i seguenti: tosse, frequenza respiratoria > 22/minuto (o SpO₂ 90-95% AA) e almeno uno tra frequenza cardiaca (FC) > 100, astenia marcata, febbre > 37,5°C, dispnea

B) Definizione di **Caso Accertato**: caso con tampone molecolare naso-faringeo positivo (*real time* PCR), indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

Si possono inquadrare le seguenti condizioni:

B.1 Paziente positivo asintomatico

B.2 Paziente positivo con sintomi lievi (esordio < 4 giorni) in assenza di fattori di rischio

Febbre > 37,5°C, tosse, sintomi da raffreddamento, eupnea, non alterazione della coscienza.

B.3 Paziente positivo con sintomi lievi (esordio < 4 giorni) in presenza di fattori di rischio

Età > 65, comorbilità (ipertensione, patologia cardiovascolare, diabete, obesità, insufficienza renale cronica), gravidanza, immunodepressione. In questa fattispecie

è indicato valutare l'aggravamento della presentazione clinica mediante un attento monitoraggio dei parametri vitali.

In particolare, una frequenza respiratoria > 22 /minuto, una saturazione di O_2 periferica $SpO_2 < 94\%$ AA (o comunque una riduzione di due punti della saturazione) e una frequenza cardiaca (FC) > 100 bpm associati a febbre $> 37,5^\circ C$ e dispnea dimostrano un caso clinico in aggravamento.

B.4 Paziente positivo con sintomi moderati

Paziente che presenta dispnea, tosse secca persistente, dolore toracico, FC > 100 bpm, febbre $> 38^\circ C$, astenia, $SpO_2 \geq 94\%$, evidenza clinica di polmonite ma con $SaO_2 \geq 94\%$.

Poiché la prognosi di COVID-19 è spesso imprevedibile, soprattutto nei pazienti anziani affetti da altre patologie, è critico applicare un corretto *triage* dei soggetti sintomatici e indirizzare l'effettuazione di un test diagnostico specifico. I criteri da linee guida⁶ per l'indicazione di test diagnostico sono:

1. Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria)
e
senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica
e
storia di viaggi o residenza in un Paese/area in cui è segnalata trasmissione locale durante i 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;

oppure

2. Una persona con una qualsiasi infezione respiratoria acuta
e
che è stata a stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;

oppure

3. Una persona con infezione respiratoria acuta grave (febbre e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria – es. tosse, difficoltà respiratoria)
e
che richieda il ricovero ospedaliero (SARI)
e
senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica.

Nell'ambito dell'assistenza primaria o del pronto soccorso ospedaliero, tutti i pazienti con sintomatologia di infezione respiratoria acuta devono essere considerati casi sospetti se provenienti da zone a rischio.

COME EFFETTUARE IL *TRIAGE* IN UN PAZIENTE AD ELEVATO SOSPETTO

Il *triage* telefonico anche con l'ausilio di Personale di Studio (PdS) in presenza o in remoto (telelavoro o *smart working*) ha lo scopo di monitorare l'ingresso dei pazienti nello studio e prevenire così la diffusione del contagio e l'accesso di soggetti sospetti accertati in studio, eventualmente con l'adozione di tutte le misure necessarie per la protezione degli operatori e dei pazienti:

- chiedere SEMPRE il motivo della visita e il numero di persone;
- se riferita sintomatologia simil-influenzale (febbre, tosse, mal di gola, disturbi respiratori) compilare la scheda di valutazione di medicina generale eventualmente anche con l'ausilio di schede informatizzate appositamente predisposte;
- consegnare subito l'eventuale scheda compilata o il risultato del questionario al Medico se rilevato da PdS, se *triage* eseguito da PdS;
- consigliare la permanenza al domicilio e assicurare il successivo contatto telefonico del Medico per ulteriore valutazione;
- NON far venire il paziente in studio o al PS o andare nelle postazioni di Continuità Assistenziale (CA);
- informare sulla possibilità che eventuali medicine e/o certificazioni di malattia potranno essere successivamente inviate via e-mail.

Le schede *triage* elaborate congiuntamente da SIMG e METIS sono particolarmente utili e sono già inserite nel *software* di cartella clinica (**Allegato 1**).

L'operazione deve essere seguita da un *follow up* in telemedicina giornaliero qualora perdurassero sintomi e febbre. In questi casi l'utilizzo di un saturimetro al domicilio del paziente può rappresentare un valido supporto.

COME SEGUIRE UN PAZIENTE A DOMICILIO

In assenza di dispositivi di protezione individuale (DPI), il monitoraggio deve essere a distanza, tende a evidenziare un eventuale peggioramento di sintomi generali (astenia, confusione mentale, bradi o tachicardia) e l'esordio di un'eventuale insufficienza respiratoria (monitorabile con un saturimetro da fornire al paziente in caso di mancanza dello stesso da parte della famiglia e da sanificare successivamente dopo la restituzione).

Il Medico di Medicina Generale (MMG) deve attentamente valutare la possibilità per il paziente di mantenere le norme di isolamento domiciliare per il periodo stabilito (10 giorni) secondo le linee guida contenute nell'ultima circolare ministeriale⁷. L'isolamento è previsto fino alla guarigione clinica con ripetizione del test molecolare SARS-CoV-2 RT PCR

(*Reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) su campioni di tampone naso-faringeo (TNF) e orofaringeo (TOF) dopo 10 giorni nei soggetti asintomatici e dopo 10 giorni con almeno 3 giorni senza sintomi nei sintomatici.

È raccomandabile individuare possibilmente un solo *caregiver* per l'assistenza al paziente e che sia anche in grado di autovalutazione in caso di comparsa di segni/sintomi di malattia. In caso di patologia confermata da tampone è importante la sorveglianza plurigiornaliera e la valutazione del rischio clinico da parte del MMG attraverso:

- controllo della temperatura corporea 2 volte al dì;
- controllo degli atti respiratori al minuto 4 volte al dì;
- esecuzione di elettrocardiogramma (ECG) per via telematica in caso di impossibilità di valutazione da remoto da parte del MMG dei fattori di rischio cardiovascolari (se opportuno procedere a terapia);
- se in possesso di apparecchiatura portatile, valutazione 4 volte al dì della saturazione (se $SpO_2 < 95\%$ consultare il MMG).

L'utilizzo della scheda MEWS (*Modified Early Warning Score*), già inserita nei software SIMG, ormai funzionante e diffusa sul territorio in collaborazione con i SISP territoriali, aiuta il MMG nei processi decisionali (richiesta di intervento da parte dell'Unità Semplice di Continuità Assistenziale, USCA, i cui colleghi sono dotati di DPI da parte delle ASP) per effettuare il tampone rinofaringeo e per l'eventuale gestione domiciliare, o del 118 per eventuale ricovero.

QUAL È IL RUOLO DEI TEST DIAGNOSTICI (TAMPONE E SIEROLOGICI): QUANDO E QUALI EFFETTUARE?

Data la rapidità di diffusione del virus è cruciale identificare ed isolare le persone infette. Poiché i sintomi e anche i reperti radiologici non sono univoci, l'infezione deve essere confermata dalla PCR. La procedura diagnostica è stata validata con tempestività entro pochi giorni dalla pubblicazione dei primi casi.

Il test diagnostico standard per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 è la ricerca di RNA virale dal tampone combinato naso-faringeo (TNF) e orofaringeo (TOF) mediante RT-PCR.

Attualmente i test disponibili per l'infezione da SARS-CoV-2 sono:

- **Test molecolari che si basano sulla presenza di RNA del virus:** rappresentano il *gold standard* per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR su TNF/TOF;
- **Test antigenici che si basano sulla presenza di componenti del virus:** vengono effettuati con modalità di raccolta simili a quelle dei test molecolari con tempi di risposta molto più brevi (10-15 min). Tuttavia, la sensibilità e la specificità dei test utilizzati attualmente sembrano inferiori a quelle dei test molecolari. I risultati positivi per questo necessitano di una conferma al test molecolare. Utilizzati soprattutto negli *screening* ove è necessaria una risposta rapida (porti, aeroporti);
- **Test sierologici tradizionali o rapidi (su sangue capillare) per la ricerca di anticorpi (IgM, IgG, IgA):** rilevano l'esposizione al virus con la presenza di anticorpi specifici. Non possono sostituire il test molecolare. Possono dare falsi positivi per reazione crociata con Ag comuni ad altri coronavirus e la positività della sierologia non corrisponde a stato di immunizzazione nei confronti del virus SARS-CoV-2 né tantomeno può far rilasciare un passaporto immunitario. Negli individui con malattia presente da almeno una settimana possono, in alcuni casi, rilevare un'infezione in atto. Sono utili nella valutazione epidemiologica della diffusione dell'infezione virale. Possono anche fornire informazioni utili per il "tracciamento" tardivo di individui asintomatici o con sintomatologia lieve.

I test offrono la conferma diagnostica nel documentare la presenza del virus a livello dei secreti respiratori con tampone e/o sul lavaggio broncoalveolare (BAL) se necessario.

La ricerca sierologica, inoltre, conferma l'avvenuto contatto con il virus e lo sviluppo dell'immunità. In genere la positività dei test sierologici comporta l'esecuzione del tampone di conferma. Il vero problema, come indicato nel documento SIMIT⁸, è la sensibilità e la specificità dei test sierologici.

Il tampone rinofaringeo viene richiesto generalmente o in caso di contatto stretto del paziente con una persona certamente positiva per SARS-CoV-2, anche in caso di pazienti asintomatici, o in pazienti sintomatici soprattutto se febbrili (in genere dopo tre giorni almeno di febbre o febricola).

Ci sono raccomandazioni costantemente aggiornate da parte delle Autorità e delle Istituzioni su chi debba essere testato da chi e quando. Essendo queste in costante evoluzione, devono essere continuamente adattate alla situazione epidemiologica locale e infatti a livello regionale in Italia sono state emanate linee guida differenziate (**Appendice 1**).

Con la riduzione dei tassi di infezione e l'aumento delle capacità di eseguire i test, un numero maggiore di pazienti sarà sicuramente in grado di essere esaminato in futuro e le indicazioni per eseguire un test potranno essere ampliate.

02

Ecografia polmonare a domicilio nella polmonite da COVID-19

INTRODUZIONE

L'ecografia toracica risulta essere un mezzo diagnostico dinamico, a basso costo e senza rischi, eseguibile anche al letto del malato con un'alta resa diagnostica. Se eseguita da personale esperto in questo ambito, la sensibilità e la specificità dell'esame in periodo pandemico sono inoltre elevatissime⁹. È in grado di intercettare le minime alterazioni iniziali della pneumopatia, di stimare un indice di gravità e di possibile evoluzione. Non deve comunque mai essere disgiunta dalla clinica, insieme possono diventare il punto di forza nella diagnosi precoce e per stimare una prognosi, può aiutare nella decisione di ospedalizzazione ed è utilissima nella gestione del decorso. Il torace dovrebbe essere esplorato nella sua interezza, suddividendolo in quadranti. Le lesioni si concentrano inizialmente nelle regioni dorsali e laterali per estendersi poi a quelle anteriori. La scansione preferibile è l'obliqua intercostale con messa a fuoco come sempre sulla linea pleurica.

COSA CERCARE

Nelle forme iniziali sono visibili variabili artefatti verticali, raccolti in genere in limitate porzioni di parenchima, configurando parcellari aree di polmone bianco con sfumato e diluito confine con il vicino polmone normo-aerato. La progressione della malattia, oltre a interessare, estendendosi, più quadranti, tende a modificare la linea pleurica, dapprima con irregolarità contenute, configurando la classica sindrome interstiziale pneumogenica e poi con veri e propri consolidamenti millimetrici de-aerati sub pleurici che possono ulteriormente sfociare in più grossolani addensamenti localizzati prevalentemente nelle zone posteriori. L'estensione delle lesioni a più quadranti è correlata ad un più alto indice di gravità.

PROGNOSI ECOGRAFICA

Negli stadi ecograficamente iniziali il paziente dovrebbe essere trattenuto a domicilio ed eventualmente dovrebbe essere iniziata terapia medica se normossiémico anche dopo test del cammino. La fase consolidativa invece meriterebbe il ricovero anche in presenza di SaO₂ accettabili. Le alterazioni ecografiche intermedie, le più frequenti, meritano più attenzione (sindrome interstiziale pneumogenica estesa, consolidamenti subpleurici più o meno grandi e coinvolgenti più quadranti) e inserite nel giusto contesto clinico (età, comorbidità, SaO₂, etc.) suggeriscono una valutazione ospedaliera o di essere sottoposte a controllo seriale ecografico stretto (almeno ogni 48 ore).

03

Come creare una interazione virtuosa tra ospedale e territorio?

Proposte per un percorso virtuoso Territorio-Ospedale ovvero i pazienti più severi o a maggior rischio devono avere la priorità previa stratificazione della gravità.

Lo spettro di manifestazioni cliniche del COVID-19 va da infezioni del tratto respiratorio lievi e autolimitanti sino a forme severe di polmonite che possono rapidamente progredire verso il *distress* respiratorio acuto e la morte.

Come principio generale va ribadito che COVID-19 è una malattia infettiva con rilevanti implicazioni multidisciplinari.⁸

Tutte le linee guida raccomandano la gestione domiciliare in isolamento fiduciario dei casi con infezione asintomatica o leggera.

Un punteggio MEWS ≥ 3 permette di identificare il rischio di un rapido peggioramento clinico o di morte.

Attraverso la scala MEWS (Tabella 2), i pazienti vengono stratificati nei seguenti gruppi di rischio:

- RISCHIO BASSO/STABILE: SCORE 0-2;
- RISCHIO MEDIO/INSTABILE: SCORE 3-4;
- RISCHIO ALTO/CRITICO: SCORE 5.

| | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | Valore |
|-------------------------------|------|-------|--------|---------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------|
| Frequenza Respiratoria | | < 9 | | 9-14 | 15-20 | 21-29 | > 30 | |
| Frequenza Cardiaca | | < 40 | 41-50 | 51-100 | 101-110 | 111-129 | > 130 | |
| Pressione Arteriosa Sistolica | < 70 | 71-80 | 81-100 | 101-199 | | > 200 | | |
| Livello di Coscienza | | | | Vigile | Risponde allo stimolo verbale | Risponde allo stimolo doloroso | Non risponde | |
| Temperatura corporea (°C) | | < 35 | | 35-38,4 | | > 38,5 | | |
| Comorbidità | | | | | | | | Totale |

Tabella 2. MEWS - Modified Early Warning Score (da Circolare del Ministero della Salute del 30 Novembre 2020¹⁰).

Lo sviluppo di una polmonite con MEWS > 3 dunque, attiva la necessità di un *setting* ospedaliero.

È bene che in questa eventualità il MMG faciliti il passaggio di tutte le informazioni mediche rilevanti relative al proprio assistito ai colleghi dell'ospedale (patologie presenti che acquistano significatività nel caso di COVID-19, segnalazione di possibili comorbidità, terapie in atto, eventuali allergie, etc.).

La disponibilità del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) ottimizza questa fase: in mancanza di tale strumento per qualsiasi motivo il MMG potrebbe utilizzare l'allegato E già contemplato per i ricoveri.

Oltre a eventuali contatti con il MMG durante la degenza, l'ospedale dovrebbe occuparsi di assicurare una dimissione protetta con il coinvolgimento del MMG e l'attivazione dei servizi territoriali (Assistenza Domiciliare Integrata, servizi di riabilitazione, etc.).

Numerose strutture hanno attivato servizi di *follow up* periodico per garantire l'attivazione e la presa in carico anche a distanza dalla fase acuta di malattia. Il *follow up* dei pazienti rientrati al domicilio può essere facilitato da strumenti di telemedicina.

I parametri vitali possono essere controllati sia dai MMG che dalle strutture ospedaliere utilizzando uno *smartphone* opportunamente collegato a strumenti di misurazione (saturimetro, termometro, misuratori di pressione).

La collaborazione dei MMG con le strutture ospedaliere è fondamentale per garantire la riuscita e la *compliance* a tali programmi.

Le criticità emerse durante la pandemia hanno accelerato lo sviluppo digitale e l'utilizzo di strumenti di assistenza a distanza più o meno evoluti che spaziano dalla comunicazione con i malati, al monitoraggio remoto dal domicilio, fino al teleconsulto ospedaliero e ai sistemi di georeferenziazione per il tracciamento dell'epidemia.

Sistemi digitali rimasti per anni in *standby* si sono concretizzati in poche settimane durante il *lockdown* (es: utilizzo della ricetta elettronica) (Figura 1 e Allegato 2).



Figura 1. Il contributo della salute digitale nella lotta al coronavirus (da SaluteDigitale.blog 13/03/2020 - Massimo Mangia).

Proposte per un percorso per pazienti che si presentano in Pronto Soccorso ovvero con sintomatologia respiratoria acuta da SARS-CoV-2: diagnosi e stratificazione della gravità

I pazienti afferenti al Pronto Soccorso, sia se presentatisi spontaneamente, sia tramite ambulanze territoriali, sia se trasferiti da altri ospedali, rientrano nelle seguenti categorie e definizioni:

| | |
|----------|---|
| A | Pazienti COVID confermati (critici o non critici): pazienti con diagnosi già nota di COVID, trasferiti da altri ospedali o presentatisi spontaneamente, con parametri vitali critici o non critici (vedi classificazione Tabella 2) |
| B | Pazienti con elevato sospetto COVID (critici o non critici): pazienti con quadro di presentazione clinica e/o elementi epidemiologici suggestivi per COVID, con parametri vitali critici o non critici |
| C | Pazienti con scarso sospetto COVID (critici o non critici): pazienti con quadro di presentazione clinica e/o elementi epidemiologici non suggestivi per COVID ma nei quali l'infezione non può essere esclusa ad una prima valutazione, con parametri vitali critici o non critici |
| D | Pazienti non-COVID (critici o non critici): pazienti con quadro di presentazione clinica e/o elementi epidemiologici non suggestivi per COVID, nei quali le procedure per l'esclusione del COVID (tamponi, <i>imaging</i> polmonare) sono state già effettuate presso altra sede con esito negativo, con parametri vitali critici o non critici |

Percorso dall’Ospedale verso il Territorio ovvero criteri di dimissibilità in base alle condizioni cliniche: dimissione a domicilio o in altro istituto di cura. Nel caso di dimissione al domicilio quale modalità di presa in carico è utile alla continuità delle cure?

La dimissibilità del paziente COVID-19 si basa essenzialmente su un criterio clinico, cioè la guarigione dopo la fase acuta di malattia, e un criterio microbiologico/“epidemiologico”, cioè l’assenza di contagiosità per negativizzazione del tampone nasofaringeo.

Una enorme criticità è emersa in questi mesi proprio sul secondo criterio che spesso porta ad un lungo periodo di degenza ospedaliera o di isolamento domiciliare.

Paziente guarito

Ha risolto i sintomi dell’infezione da COVID-19 e risulta negativo a due test consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall’altro, per la ricerca di SARS-CoV-2.

Inoltre, presenta:

- apiressia da almeno 48 ore
- saturazione $\geq 94\%$ ($\geq 90\%$ per i cronici) in aria ambiente da almeno 48 ore o, in alternativa, P/F in aria ambiente > 300 da almeno 48 ore - FR 22.

Il paziente guarito può essere dimesso e ritornare al proprio domicilio o eventualmente nelle strutture residenziali di provenienza.

Paziente dimesso dall’ospedale clinicamente guarito ma con tampone SARS-CoV-2 positivo

Il paziente clinicamente guarito ha risolto la sintomatologia clinica e le manifestazioni cliniche associate all’infezione da SARS-CoV-2 ma risulta ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2.

Per tale tipo di paziente, quando è accertata la effettiva possibilità logistica ed assistenziale di gestione del paziente a domicilio, può essere attivata una dimissione protetta secondo i percorsi stabiliti dalle autorità locali e con l’attivazione del MMG.

Nell’ultimo aggiornamento WHO sul *management* dei pazienti COVID¹¹ sono stati indicati i criteri per la cessazione dell’isolamento senza ritestare il paziente con TOF o TNF:

- per i pazienti sintomatici: 10 giorni dall'inizio dei sintomi più altri 3 giorni in aggiunta senza sintomi (includendo febbre e sintomi respiratori)
- per i pazienti asintomatici: 10 giorni dalla data del test positivo per SARS-CoV-2.

Le nuove raccomandazioni sottolineano, però, che ogni paese può decidere di continuare ad usare come criterio di dimissione la negativizzazione di due tamponi per SARS-CoV-2 a distanza di 24 ore.

Il Comitato Tecnico Scientifico del Dipartimento di Protezione Civile, in coerenza con le linee guida internazionali, nella riunione dell'11/10/2020 ha ridefinito i criteri per la restituzione al contesto sociale dei soggetti considerati guariti ed in particolare:

- per i casi positivi sintomatici l'isolamento è di almeno 10 giorni (dei quali obbligatoriamente gli ultimi 3 in completa assenza di sintomi) + tampone molecolare unico a fine isolamento.

La gestione post ricovero dipende molto anche dal contesto familiare, dalle possibilità di isolamento fiduciario in caso di sintomi risolti ma residua positività e dalle condizioni cliniche assistenziali, infermieristiche, familiari. Ottimale sarebbe un collegamento con la telemedicina che nel primo periodo possa accompagnare il paziente e dare a lui un riferimento telefonico per necessità e un appuntamento per una visita di controllo specialistica già codificata e fissata al momento della dimissione.

Il paziente dimesso secondo i parametri clinici dovrebbe seguire percorsi diversificati a seconda delle esigenze clinico-assistenziali e della condizione di positività o negatività al virus.

Le dimissioni dovrebbero essere gestite da un *team* dedicato.

Le procedure attualmente consigliate per il post ricovero sono:

- domicilio presso dimora abituale o altro domicilio di reperibilità presso abitazione privata con monitoraggio da parte del MMG o delle USCA di cui all'art.8 del D. lgs. n.14 del 9 marzo 2020 o con attivazione dell'assistenza sanitaria domiciliare;
- domicilio presso strutture ricettive specificatamente destinate allo scopo con monitoraggio clinico e assistenza sanitaria domiciliare;
- struttura sanitaria già autorizzata e accreditata di cure intermedie o riabilitazione extra-ospedaliera (tipologia D1-D6-D7 del Regolamento 79/R del 2017);
- struttura sanitaria attivata in deroga per la gestione di pazienti paucisintomatici come indicato da normativa nazionale e indicazioni regionali.¹²

| GRAVITÀ | QUADRO CLINICO | DESCRIZIONE CLINICA |
|--------------------------|--|---|
| FORMA LIEVE | | Pazienti sintomatici che soddisfano la definizione di caso per COVID-19 senza evidenza di polmonite virale o ipossia. |
| MALATTIA MODERATA | Polmonite | <p>Segni clinici di <u>polmonite</u> (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) ma nessun segno di polmonite grave, inclusa $SpO_2 \geq 94\%$ in aria ambiente.</p> <p>Mentre la diagnosi può essere fatta su basi cliniche; l'<i>imaging</i> del torace (radiografia, TC, ecografia) può aiutare nella diagnosi e identificare o escludere complicanze polmonari.</p> |
| MALATTIA GRAVE | Polmonite grave | <p>Segni clinici di <u>polmonite</u> (febbre, tosse, dispnea, respiro veloce) più uno dei seguenti: frequenza respiratoria > 30 respiri/min; grave <i>distress</i> respiratorio; $SpO_2 < 94\%$ in aria ambiente; infiltrati polmonari $> 50\%$.</p> <p>Mentre la diagnosi può essere fatta su basi cliniche; l'<i>imaging</i> del torace (radiografia, TC, ecografia) può aiutare nella diagnosi e identificare o escludere complicanze polmonari.</p> |
| MALATTIA CRITICA | Sindrome da <i>distress</i> respiratorio acuto (ARDS) | <p>Insorgenza: entro una settimana da un insulto clinico noto (per es. polmonite) o da sintomi respiratori nuovi o in peggioramento.</p> <p><i>Imaging</i> del torace (radiografia, TC o ecografia polmonare): opacità bilaterali, non completamente spiegate da sovraccarico di volume, collasso lobare o polmonare o noduli. Origine degli infiltrati polmonari: insufficienza respiratoria non completamente spiegata da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. È necessaria una valutazione oggettiva (ad es. ecocardiografia) per escludere la causa idrostatica di infiltrati/edema se non è presente alcun fattore di rischio</p> |
| | Compromissione dell'ossigenazione negli adulti: | |
| | ARDS lieve | $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) |
| | ARDS moderata | $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) |
| | ARDS grave | $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) |

Tabella 3. Classificazione del COVID-19 secondo il livello di gravità nell'adulto e nell'adolescente.

04

Quali sono i principali fattori di rischio che possono compromettere la prognosi nel caso in cui si sviluppi un'infezione da SARS-CoV-2?

Persone con comorbidità quali ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete, obesità, neoplasie, malattie respiratorie croniche, immunodepressione (da malattia congenita o acquisita), insufficienza renale e pazienti anziani > 70 anni hanno una probabilità maggiore di sviluppare forme cliniche severe.

Le centinaia di studi pubblicati sulle comorbidità rispetto al COVID-19 contengono (inevitabilmente visto il contesto emergenziale e la variabilità delle condizioni in cui le informazioni sono state raccolte) diversi *bias* interpretativi, tuttavia si possono individuare alcuni punti fermi riguardo i principali fattori di rischio.

IPERTENSIONE E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari (ipertensione in particolare) sono state identificate come potenziali fattori di rischio per una forma di malattia grave e la morte (sulla base di almeno due studi che avevano effettuato un'analisi multivariata). La maggior parte di questi lavori però erano retrospettivi e incorrevano nei *bias* sopra descritti. Per questo, secondo alcuni esperti, i dati disponibili non implicano necessariamente una relazione causale tra ipertensione e gravità della patologia da COVID-19.

Tuttavia, sembra molto plausibile che i pazienti con patologie cardiovascolari sottostanti e danni preesistenti ai vasi sanguigni come l'arteriosclerosi possano presentare rischi più elevati per forme gravi della malattia. Durante le ultime settimane, è emerso chiaramente che il SARS-CoV-2 può attaccare direttamente o indirettamente cuore, reni e vasi sanguigni. Questi effetti collaterali diretti e indiretti del virus possono essere particolarmente deleteri nei pazienti con malattie cardiache già consolidate.¹³

Eguale collegata all'analisi dei rischi cardiovascolari è stata la discussione riguardo gli effetti negativi della terapia a base di ACE-inibitori sul decorso della patologia. Negli ultimi mesi non c'è stato quasi nessun argomento che ha preoccupato di più i medici e i loro pazienti.

Di recente diversi studi hanno confutato l'ipotesi di un aumento del rischio. Fra gli altri uno studio italiano ha esaminato una possibile relazione indipendente tra ACE-inibitori/ARB e la suscettibilità alla patologia da COVID-19.¹⁴ Gli autori hanno confrontato 6.272 casi italiani (positivi per SARS-CoV-2) con 30.759 beneficiari del Servizio Sanitario Regionale (controlli) in base a sesso, età e comune di residenza. Non si è vista alcuna evidenza che gli ACE-inibitori o gli ARB modificano la suscettibilità al COVID-19.

In conclusione, gli ACE-inibitori e/o gli ARB non devono essere sospesi.¹⁵⁻¹⁷ Almeno quattro studi randomizzati registrati sono previsti per valutare ACE-inibitori e ARB nella terapia della malattia da COVID-19.¹⁸

DIABETE

Molti studi hanno evidenziato la numerosità dei pazienti affetti da diabete nelle coorti dei casi più gravi di COVID-19 e dei deceduti. I dati più recenti confermano che il diabete è

associato ad un aumento di due volte della mortalità e della gravità della patologia da COVID-19 rispetto al non essere affetti da tale patologia.

Una analisi recente¹⁹ ipotizza i meccanismi alla base di questa interazione negativa e fornisce suggerimenti per la gestione dei pazienti ma non è ancora chiaro se l'approccio terapeutico al virus debba essere diverso per i malati di diabete e se alcuni farmaci (come gli inibitori della DPP4), aumentino o diminuiscano la suscettibilità o la gravità dell'infezione da SARS-CoV-2.

BPCO E FUMO

Una meta analisi su 15 studi, per un totale di 2.473 casi confermati di COVID-19, ha mostrato che i pazienti con BPCO avevano un rischio maggiore di malattia più grave (calcolata RR 1,88) e una mortalità superiore del 60%²⁰ tuttavia i pazienti affetti da BPCO coinvolti erano solo 58.

Un'altra metanalisi²¹ su diversi studi per un totale di 1.399 casi ha concluso che esiste una tendenza ma non un'associazione statisticamente significativa tra il fumo attivo e la gravità della malattia da COVID-19.

Nella meta analisi di Alqahtani et al.²⁰ i fumatori attivi hanno mostrato una probabilità 1,45 volte maggiore di avere gravi complicazioni rispetto a chi aveva fumato in precedenza o ai non-fumatori. I fumatori attivi avevano inoltre un tasso di mortalità più elevato.

È stato evidenziato che fumare aumenta l'espressione polmonare dell'ACE2 del 25%.²² L'effetto significativo del fumo sull'espressione polmonare dell'ACE2 può suggerire un aumentato rischio di legame virale e di ingresso di SARS-CoV-2 nei polmoni dei fumatori.

HIV

Gli studi relativi a questa popolazione di pazienti sono ancora scarsi per poter trarre conclusioni. Una analisi retrospettiva tedesca condotta su 33 infezioni confermate avvenute fra marzo e aprile non ha evidenziato un aumento di evoluzioni gravi o mortalità.²³ Uno studio simile è stato effettuato a Milano²⁴ con risultati analoghi.

In questi studi, tuttavia, la grave deficienza immunitaria era rara; occorrerà verificare se pazienti affetti da HIV con viremia incontrollata e/o bassa conta cellulare dei CD4 sono a rischio più elevato di una malattia grave.

Attualmente il rischio più concreto è il "danno collaterale" indotto dalla pandemia anche se nei Paesi sviluppati ci sono ancora poche segnalazioni di pazienti sieropositivi che hanno difficoltà ad accedere alle terapie e alle cure.²⁵

ALTRE COMORBILITÀ

I sistemi sanitari stanno facendo fronte a situazioni eccezionali e la pandemia ha costretto ad affrontare importanti scelte e dilemmi etici.

In tutto il mondo, i sistemi sanitari hanno dovuto prendere in considerazione risposte in rapida evoluzione facendo affidamento su informazioni inadeguate. In alcuni contesti, come l'infezione da HIV, l'oncologia o i trapianti, il danno degli effetti collaterali potrebbe essere persino maggiore del danno causato dalla patologia da COVID-19 stessa. Le interruzioni del trattamento, le perturbazioni delle catene di approvvigionamento dei farmaci e le conseguenti carenze potrebbero aggravare questo problema.

05

Quali sono le indicazioni per le vaccinazioni antinfluenzale ed anti-pneumococcica?

Con l'emergenza Coronavirus la pratica vaccinale ha subito un forte rallentamento, con evidenti disomogeneità non solo tra Regioni ma anche tra Aziende della stessa Regione. In alcune realtà i centri vaccinali sono stati chiusi totalmente, in altre sono state effettuate, solo parzialmente, le vaccinazioni per l'età pediatrica. Nella maggior parte dei casi le vaccinazioni dell'adulto effettuate presso i Dipartimenti di Igiene sono state sospese per lo spostamento del personale alle funzioni relative alla gestione dell'emergenza pandemia. Lo scenario assistenziale che oggi si presenta, visto il contesto epidemiologico, è caratterizzato dalla necessità di evitare che si aggiungano all'emergenza COVID-19 i danni generati da altre epidemie e che tutte le forme, caratterizzate da una sintomatologia meritevole di diagnosi differenziale con il COVID-19, vengano prevenute a monte.

Inoltre, i soggetti guariti da COVID-19, specie se ospedalizzati, mostrano sequele cliniche anche molto dopo la risoluzione della sintomatologia respiratoria e la negativizzazione del tampone molecolare.

In tali individui, occorre prevenire ulteriori complicanze da malattie infettive che potrebbero causare aggravamenti delle condizioni preesistenti ed è opportuno limitare le manifestazioni respiratorie o febbrili durante la stagione autunno-invernale.

Uno studio recente ha evidenziato che i soggetti precedentemente vaccinati contro l'influenza e contro lo pneumococco hanno un rischio minore di risultare positivi al tampone per il nuovo coronavirus.²⁶

Un secondo studio ha valutato l'effetto protettivo evidenziando che i vaccinati contro l'influenza avevano in media una probabilità inferiore dell'8% di venir ricoverati in terapia intensiva, una probabilità inferiore del 13% di aver bisogno di ventilazione meccanica e una probabilità di morte più bassa del 17%.²⁷

In attesa della conclusione di sperimentazioni sui vaccini SARS-CoV-2, i piani per mitigare l'onere complessivo delle malattie respiratorie dovrebbero includere qualsiasi sforzo per aumentare i tassi di vaccinazione contro l'influenza, in particolare tra gli adulti più anziani, che hanno maggiore suscettibilità sia all'influenza che ad evoluzioni gravi di COVID-19, oltre che tra tutti i lavoratori dei servizi essenziali e nei pazienti con comorbidità e patologie croniche o deficit immunitari.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha emanato due documenti riguardanti le malattie prevenibili con vaccino e la pratica vaccinale il 20 e il 26 marzo 2020^{28,29} in cui si ribadisce che le campagne di vaccinazioni di massa devono essere accuratamente meditate ed organizzate in relazione alla circolazione del virus SARS-CoV-2 ed al rischio di diffusione. In ogni caso si sottolinea l'importanza della vaccinazione antiinfluenzale ed anti-pneumococcica nelle popolazioni a rischio.

Nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 si ribadisce che “Molte vaccinazioni sono di cruciale importanza per la prevenzione di gravi malattie nella popolazione anziana.” In effetti, la popolazione anziana comprende fasce di età molto ampie, e stati di salute che vanno dall’ottimo al molto compromesso. In ogni caso, le vaccinazioni indicate per i soggetti al di sopra dei 65 anni trovano giustificazione e forte raccomandazione in tutti i possibili stati di salute del soggetto. La vaccinazione antinfluenzale è senza dubbio raccomandata per l’ultrasessantacinquenne. Essa è in grado di ridurre complicanze, ospedalizzazioni e morti dovute a tale infezione, e deve essere effettuata ad ogni stagione autunnale (periodo ottobre-dicembre). Nell’anziano è inoltre necessario offrire attivamente la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato, seguita da una dose di vaccino polisaccaridico. Va posta attenzione a non invertire l’ordine di somministrazione dei due vaccini, perché ciò comporterebbe una più bassa risposta.

VACCINO ANTINFLUENZALE

Dal documento PNPV: “Obiettivo primario della vaccinazione antinfluenzale è la prevenzione delle forme gravi di influenza in particolare nelle categorie a maggiore rischio di patologia complicata.” Pertanto, oltre ai soggetti a rischio per età, la vaccinazione è raccomandata a tutti i soggetti oltre i sei mesi di vita nelle condizioni patologiche riportate nel documento PNPV.

La **Circolare del MdS “Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021”** del 04/06/2020 stabilisce che la vaccinazione antinfluenzale può essere offerta gratuitamente a:

- bambini da 6 mesi a 6 anni;
- individui di 60-64 anni;
- individui oltre i 65 anni;
- persone di qualsiasi età ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all’influenza (condizioni quali gravidanza o patologie predisponenti tipo malattie croniche, etc.)

Per quanto riguarda gli esercenti le professioni sanitarie e sociosanitarie che operano a contatto con i pazienti, e gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza, la vaccinazione è fortemente raccomandata nella prospettiva di una iniziativa legislativa che la renda obbligatoria.

Il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non hanno controindicazioni al vaccino. Viene offerto attivamente e gratuitamente ai soggetti che per le loro condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l’influenza. Nella Tabella 1 del PNPV sono riportate tutte le categorie per le quali la vaccinazione è raccomandata ed offerta attivamente e gratuitamente. L’elenco riportato in Tabella 1 non è esaustivo e gli operatori sanitari dovrebbero applicare il loro giudizio clinico per tenere conto del rischio di influenza che aggrava eventuali ma-

lattie di base che un paziente può avere, così come il rischio di gravi malattie derivanti dall'influenza stessa. Il vaccino antinfluenzale dovrebbe essere raccomandato e offerto gratuitamente, in questi casi, anche se l'individuo non appartiene ai gruppi di rischio clinici sopra specificati. Inoltre, dopo aver vaccinato le categorie di popolazione eleggibili, laddove siano presenti scorte eccedenti di vaccino, è possibile offrirlo gratuitamente a chiunque lo richieda.

VACCINO ANTI-PNEUMOCOCCICO

Nell'anziano è inoltre necessario offrire attivamente la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato, seguita da una dose di vaccino polisaccaridico. Va posta attenzione a non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini, perché ciò comporterebbe una più bassa risposta.

Inoltre, la presenza di patologie predisponenti può indurre un aumentato rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze. Di conseguenza la vaccinazione anti-pneumococcica è consigliata anche a tutti coloro che presentino le seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- cardiopatie croniche;
- malattie polmonari croniche;
- diabete mellito;
- epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool;
- alcoolismo cronico;
- soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento;
- presenza di impianto cocleare;
- emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia;
- immunodeficienze congenite o acquisite;
- infezione da HIV;
- condizioni di asplenia anatomica o funzionale e pazienti candidati alla splenectomia;
- patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo);
- neoplasie diffuse;
- trapianto d'organo o di midollo;
- patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine;
- insufficienza renale/surrenalica cronica.

Gli obiettivi di copertura, per tutti i gruppi *target*, sono:

- il 75% come obiettivo minimo perseguibile;
- il 95% come obiettivo ottimale.

Per raggiungere questi obiettivi, sono necessarie le seguenti azioni:

- **programmazione anticipata della campagna vaccinale antinfluenzale;**
- **allungamento temporale della campagna vaccinale antinfluenzale;**

- **valutazione coperture vaccinali e richiami dTpa anche negli adulti;**
- **favorire co-somministrazioni in un'unica seduta vaccinale con offerta attiva anche delle vaccinazioni contro malattie vaccino-prevenibili respiratorie e non:** in occasione della campagna antinfluenzale, programmare anche la vaccinazione anti-pneumococcica, dTpa e anti-HZ;
- **vaccinazioni sicure;**
- **spazi adeguati:** individuazione di locali o spazi adeguati e/o modalità alternative (*drive through, vaccine day, etc.*);
- **garantire costante approvvigionamento delle dosi vaccinali necessarie a raggiungere gli obiettivi di copertura.**

Il MMG in epoca COVID può offrire un modello operativo di campagne vaccinali che garantisca omogeneità di metodo e di conduzione, con standard di qualità in efficacia e in efficienza:

- **elaborazione di elenchi aggiornati di assistiti eleggibili** alle vaccinazioni antinfluenzale, anti-pneumococcica, anti-HZ e dTpa, secondo le indicazioni della Circolare del MdS, del Calendario vaccinale del PNPV 2017-19 e delle rispettive Circolari Regionali;
- **utilizzo di sistemi informatici, cartelle cliniche, programmi specifici e piattaforme per la MG:**
 - per la redazione degli elenchi, per il costante aggiornamento dell'anagrafe vaccinale dei propri assistiti; per la rendicontazione delle vaccinazioni effettuate.
- **informazione tempestiva agli assistiti delle nuove modalità della vaccinazione;**
- **formazione del personale di studio;**
- **programmazione delle sedute vaccinali;**
 - *counseling*;
 - sedute vaccinali su appuntamento;
 - *triage* pre-accesso in sede vaccinale;
 - accessi secondo percorsi differenziati;
 - sanificazione;
 - vaccinazioni domiciliari su appuntamento per pazienti fragili.

06

Gestione domiciliare della terapia COVID-19

Quali sono le caratteristiche generali dei pazienti con infezione da COVID-19 che possono, previa attenta monitorizzazione, essere trattati a domicilio?

Le norme di buona pratica clinica^{10,11,30} per la gestione domiciliare dei pazienti con malattia asintomatica/lieve [febbre > 37,5°C, tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea, età < 70 anni e senza fattori di rischio (BPCO, diabete e cardiopatia) e RX torace negativo] pongono l'accento, innanzitutto, sulla verifica di alcune condizioni ambientali:

- disponibilità da parte di familiari a gestire l'assistenza secondo le regole della prevenzione efficace (come minimo guanti e maschera facciale) e che siano in grado di aderire alle precauzioni raccomandate nell'ambito dell'assistenza domiciliare;
- presenza di una camera da letto separata e bagno indipendente per il paziente;
- famiglia in grado di provvedere al cibo e alle risorse di prima necessità (compreso disinfezione, etc.);
- assenza di conviventi/familiari che possano essere ad aumentato rischio di complicanze dall'infezione SARS-CoV-2 nel caso fossero infettate (ultra-65enni, bambini piccoli, donne in gravidanza, immunocompromessi, portatori di patologie croniche importanti);
- comunicazione con operatore sanitario: indispensabile che sia istituita e garantita una linea di comunicazione diretta per l'intera durata del periodo di assistenza domiciliare fino a completa risoluzione clinica.

Durante la gestione domiciliare il monitoraggio evolutivo è particolarmente importante per escludere l'insorgenza di *red flag* quali confusione mentale, ipotensione, bradi o tachicardia sostenuta, dispnea, significativa riduzione della saturimetria (è da considerare come segno di allerta una diminuzione della SaO₂ maggiore di due punti rispetto a quella basale o comunque una SaO₂ < 92-94%).

Le terapie prescrivibili a domicilio non sono sostenute da studi controllati ma sono comunque desunte da studi controllati effettuati in ambito ospedaliero e dalla comune pratica clinica e prevedono:

- antipiretici al bisogno (paracetamolo);
- eparine a basso peso molecolare (EBPM) da consigliare a domicilio solo a dosaggio profilattico e per pazienti allettati e/o ad aumentato rischio tromboembolico;

- antibiotici ad ampio spettro solo per prevenire sovrainfezioni specie nei pazienti più anziani e/o con comorbidità;
- possibile utilizzo di antiossidanti: N-acetilcisteina (NAC). Durante la pandemia la NAC è stata utilizzata ed inserita in alcuni protocolli sia in caso di sospetta o conclamata sovrainfezione batterica sia in caso di polmonite virale con secrezioni bronchiali al dosaggio di 600 mg per OS o 300 mg EV tre volte/die.

In circostanze specifiche è possibile valutare attentamente:

- la possibilità di terapia cortisonica al fine di contenere la fase infiammatoria successiva alla prima fase viremica. Secondo la circolare del 30 novembre del Comitato Tecnico Scientifico (CTS)¹⁰ l'impiego di corticosteroidi a domicilio può essere considerato per quei pazienti il cui quadro clinico non migliora entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi e con saturazione in progressivo certo deterioramento rispetto ai valori basali tale da richiedere un intervento di ossigenoterapia ($SO_2 < 92\%$);
- la somministrazione di ossigeno se l'insufficienza respiratoria è lieve ed è gestibile a domicilio (normalizzazione saturazione $O_2\%$ con bassi flussi 2 L/min al max).

In questi casi, in particolare, la consulenza dello specialista pneumologo può essere di valido aiuto per ottimizzare la gestione domiciliare.

Al momento l'utilizzo di terapie antivirali (remdesivir) è riservato al *setting* ospedaliero.

Schematicamente la terapia a seconda del grado di gravità dell'infezione prevede quindi (Tabella 4):

- Paziente asintomatico: nessuna terapia;
- Paziente paucisintomatico (sintomi da raffreddamento, alterazione gusto/olfatto): controllare temperatura corporea 2-3 volte al dì, contatto con MMG.
Terapia: sintomatica, utile idratazione, cura dell'alimentazione e riposo;
- Paziente con sintomi lievi da meno di 72 ore e senza fattori di rischio (sintomi da raffreddamento, tosse secca senza dispnea, febbre $> 37,5 < 38,5$ °C, possibile alterazione gusto/olfatto, nessuna alterazione dello stato di coscienza): utile monitoraggio clinico telefonico almeno 2 volte al dì per temperatura corporea, FR, saturazione O_2 basale e se possibile ripetere la misurazione della SaO_2 dopo il *6-minutes walking test*.

Non vi è evidenza del beneficio della terapia antibiotica (macrolidi e altre classi) in assenza di documentata sovrainfezione batterica. In caso sia indicata, la terapia antibiotica si basa sulla combinazione beta-lattamico (amoxicillina/acido clavulanico o ceftriaxone o cefditoren/pivoxil) + azitromicina oppure fluorochinolone respiratorio (levofloxacina o moxifloxacina). Se febbre persistente valutare inizio enoxaparina a dosaggio profilattico (4000-6000 U.I. a seconda del peso del paziente) sottocute, eventuale l'attivazione dell'USCA.

Terapia: idratazione, paracetamolo 1 gr x 3, ed eventualmente l'aggiunta di antiossidanti, EBPM a dosaggio profilattico solo se allettati;

- Pazienti con sintomi lievi-moderati presenti da più di 72 ore con fattori di rischio: monitoraggio clinico telefonico (come punto precedente). Se $SpO_2 < 92\%$ è utile la valutazione clinica domiciliare USCA e se possibile EGA.

Terapia: una riduzione della SpO_2 tale da determinare una SaO_2 basale $< 92-93\%$, in particolare se associata ad un peggioramento dei sintomi o del MEWS, è fortemente suggestiva dello sviluppo di una polmonite interstiziale. Qualora venga esclusa, dopo attenta valutazione, l'ospedalizzazione, dovrà essere attivata la fornitura di ossigenoterapia domiciliare.¹⁰ Nei pazienti ipossiemicici in ossigenoterapia è indicata la terapia steroidea, con desametasone 6 mg in gocce orali oppure equivalenti (metiprednisolone 32 mg – prednisone 40 mg – betametasona 6 mg – idrocortisone 160 mg), paracetamolo, enoxaparina a dosaggio profilattico (4000-6000 U.I. a seconda del peso del paziente) sottocute per i pazienti immobilizzati, ed eventualmente antiossidanti. Si raccomanda di valutare l'indicazione ad iniziare o proseguire la profilassi antitrombotica in presenza dei fattori di rischio noti per tromboembolismo venoso: età > 70 anni, *Body Mass Index* (BMI) > 30 , neoplasia, pregressa malattia tromboembolica;

- Pazienti con sintomi moderati > 72 ore con o senza fattori di rischio (dispnea, tosse secca persistente, dolore toracico, FC > 100 bpm, febbre > 38 °C, astenia intensa, presenti da più di 72 ore): necessaria valutazione domiciliare (USCA, MMG), controllo parametri e SpO_2 3 volte al dì, valutazione anamnestica accurata. Urgente valutazione di ricovero ospedaliero.

Terapia: paracetamolo, enoxaparina a dosaggio profilattico 4000-6000 U.I. sottocute se il paziente è allettato ed eventualmente valutare antiossidanti. Se $SpO_2 < 92\%$, è necessaria ossigenoterapia e, vista l'alta probabilità di polmonite interstiziale, indicata terapia steroidea con desametasone 6 mg in gocce orali oppure equivalenti (metiprednisolone 32 mg – prednisone 40 mg – betametasona 6 mg – idrocortisone 160 mg). Urgente valutazione per ricovero ospedaliero;

- Pazienti con sintomatologia che riprende dopo qualche giorno dalla sua remissione e con saturazione in deterioramento rispetto ai valori basali.

Terapia: valutare la possibilità di intraprendere terapia steroidea (desametasone 6 mg/die o altro steroide a dosaggio equivalente in base al quadro clinico e saturimetrico) con attenzione al *timing* dell'intervento terapeutico e/o antibioticoterapia laddove si sospetti sovrainfezione batterica come causa della ripresa della sintomatologia. Monitorare strettamente il paziente (MMG/USCA) anche con l'ausilio dello *score* MEWS per percepire eventuali anche minimi deterioramenti delle condizioni generali o respiratorie che richiedono ricovero ospedaliero.

In tutti i casi previsti, attivare ricovero chiamando il 118 se peggioramento clinico malgrado le terapie intraprese.

| TIPOLOGIA PAZIENTE | SINTOMI E CLINICA | TRATTAMENTO | GESTIONE | ANNOTAZIONI |
|--|--|--|--|---|
| Paziente asintomatico | | Nessuno | | |
| Paziente paucisintomatico | Sintomi da raffreddamento, alterazione gusto/olfatto | Terapia sintomatica Idratazione e riposo | Controllare temperatura corporea 2-3 volte al dì, contatto con MMG | |
| Paziente con sintomi lievi < 72 ore e senza fattori di rischio | Sintomi da raffreddamento, tosse secca senza dispnea, febbre > 37,5 < 38,5 °C, alterazione gusto/olfatto, nessuna alterazione dello stato di coscienza | Paracetamolo fino a 1 gr x 3, EBPM a dosaggio profilattico solo se allattati. Antiossidanti Idratazione e riposo | Utile monitoraggio clinico telefonico almeno 2 volte al dì per TC, FR, saturazione O ₂ basale e se possibile dopo WT | Non evidenza del beneficio di alcuna terapia antibiotica in assenza di sovrainfezione batterica conclamata. EBPM consigliate in particolare per prolungata immobilità |
| Paziente con sintomi lievi < 72 ore con fattori di rischio | Febbre > 37,5 < 38,5 °C, alterazione gusto/olfatto, nessuna alterazione dello stato di coscienza | Paracetamolo fino a 1 gr x 3, EBPM a dosaggio profilattico solo se allattati. Antiossidanti Idratazione e riposo. Se SpO ₂ < 92% valutare ossigenoterapia | Monitoraggio clinico telefonico, EGA se SpO ₂ < 92%; valutare l'opportunità di attivazione dell'USCA. | |
| Pazienti con sintomi moderati da > 72 ore con o senza fattori di rischio | Dispnea, tosse secca persistente, dolore toracico, FC > 100 bpm, febbre > 38 °C, astenia intensa | Paracetamolo, antiossidanti, EBPM (ad es. enoxaparina a dosaggio profilattico 4000 U.I. sottocute se allattati). Se SpO ₂ ≤ 93% valutare ossigenoterapia e indicata terapia steroidea | Necessaria valutazione domiciliare (USCA, MMG), controllo parametri e SpO ₂ 3 volte al dì, valutazione anamnestica accurata. Se SpO ₂ < 92% valutazione per ricovero ospedaliero | |
| Pazienti con sintomi moderati, con tendenza a protrarre la malattia oltre i 6-7 giorni o con sintomatologia che riprende dopo qualche giorno dalla sua remissione e con saturazione in deterioramento rispetto ai valori basali. | Febbre > 38 °C, con o senza tosse/dispnea | Paracetamolo fino a 1 gr x 3, EBPM a dosaggio profilattico. Antiossidanti. Valutare la possibilità di intraprendere terapia steroidea (desametasone 6 mg/die o altro steroide a dosaggio equivalente) con attenzione al timing dell'intervento terapeutico e/o antibiotico terapia laddove si sospetti sovrainfezione batterica. | Monitorare strettamente il paziente (MMG/USCA) per percepire eventuali deterioramenti delle condizioni generali o respiratorie che richiederebbero ricovero ospedaliero | |

Tabella 4. Schema sintetico per la gestione del paziente COVID-19.

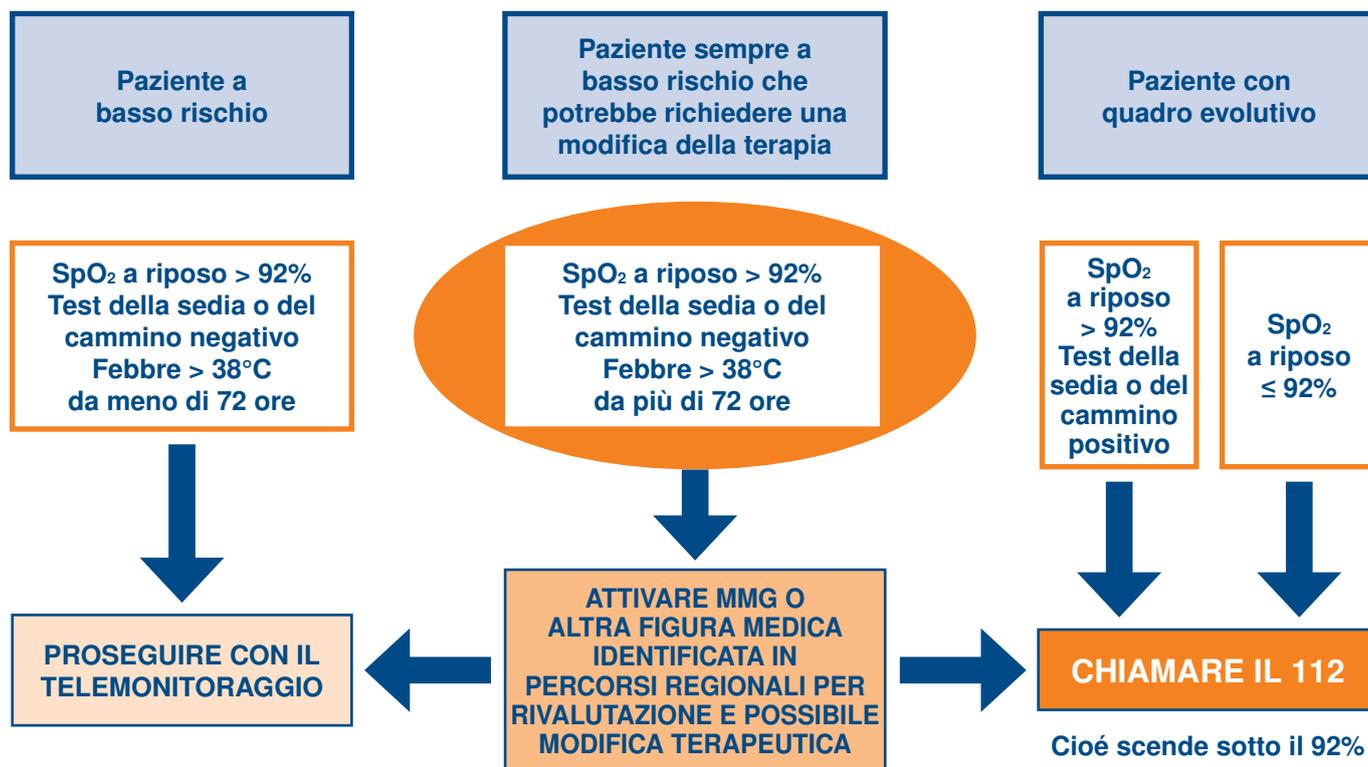


Figura 2. Monitoraggio del soggetto infettato da SARS-CoV-2 (da Circolare del Ministero della Salute del 30 Novembre 2020¹⁰).

La rappresentazione schematica del monitoraggio del soggetto infettato da SARS-CoV-2 e della dinamica possibile di transizione da paziente a basso rischio a paziente con un quadro in evoluzione peggiorativa tale da richiedere o una modifica della terapia o un riferimento a strutture di pronto soccorso sono delineate nello schema sopra riportato (Figura 2). In presenza di sintomatologia respiratoria importante è indispensabile la valutazione attenta del MMG per decidere la necessità di antibiotico terapia in caso di negatività in modo da scongiurare sovrainfezioni e conseguenti complicanze. In casi più lievi è indicata la sola terapia di supporto, come sopra specificato, e l'assistenza del MMG per mettere comunque in atto le misure igieniche per i conviventi in attesa dell'effettuazione del tampone.

TERAPIE ADIUVANTI NELLA POLMONITE DA SARS-CoV-2

Antiossidanti (NAC)

Il danno polmonare conseguente alle polmoniti batteriche è anche dovuto al processo infiammatorio e allo stress ossidativo conseguente all'aggressione batterica e alla attivazione del sistema immunitario innato ed acquisito.

In uno studio preliminare³¹ Zhang et al. hanno dimostrato che l'associazione della NAC alla terapia antibiotica nella CAP determina una riduzione del processo infiammatorio e dello stress

ossidativo conseguente alla polmonite. Gli Autori sottolineano però che i risultati di questo studio preliminare devono essere confermati da RTCs effettuati su più ampie casistiche.

Molti studi hanno sottolineato il ruolo dello stress ossidativo nell'ARDS.³² I livelli di glutazione nel fluido alveolare di pazienti affetti da ARDS sono significativamente più bassi rispetto ai controlli sani: questi pazienti sono infatti sottoposti a un carico ossidativo elevato conseguente alla flogosi neutrofila e al massiccio rilascio di ROS. Il deficit di glutazione predispone ad un circolo vizioso che aggrava ulteriormente il danno polmonare.³³

La NAC si è dimostrata inefficace nel ridurre la mortalità mentre ha dimostrato di ridurre la permanenza in terapia intensiva. Quest'ultimo dato è stato confermato in un'ampia *review* e meta-analisi di recente pubblicazione.³⁴ Il miglioramento clinico ottenuto nei pazienti trattati con NAC consente pertanto una migliore gestione dei posti letto in rianimazione.

Questo aspetto può avere un risvolto positivo anche in termini di gestione numerica dei posti in ICU durante una fase di crisi sanitaria. L'efficacia della NAC nel trattamento dell'ARDS è in generale limitata e sono necessari ulteriori studi prima di poterne raccomandare l'impiego con un elevato livello di evidenza.

La NAC nel corso della recente pandemia da COVID-19 è stata ampiamente impiegata all'interno di protocolli codificati secondo lo schema posologico di 300 mg/3 ml e.v. t.i.d. allo scopo di contrastare secrezioni molto dense, sfruttandone le proprietà mucolitiche.

Tali dosaggi consentono anche, in virtù delle proprietà antidotiche, di sfruttarne l'impiego in un'ottica epatoprotettiva e nefroprotettiva.

Vitamina D e resveratrolo

Studi osservazionali e studi clinici hanno dato risultati contrastanti sull'efficacia di una supplementazione di vitamina D nel ridurre il rischio di influenza e attualmente il possibile effetto positivo della vitamina D nella profilassi del COVID-19 è oggetto di diversi studi e pubblicazioni. Fra i più recenti lo studio SHADE³⁵ in cui è stato osservato che elevate dosi di vitamina D hanno un effetto coadiuvante nel promuovere la negativizzazione del paziente con tampone RT-PCR positivo ma solo nei pazienti con infezione lieve.

L'ipotesi a sostegno di un ruolo positivo della vitamina D nel ridurre il rischio di infezione da COVID-19 è anche supportata dalle seguenti osservazioni:

- l'epidemia si è verificata in inverno, un periodo in cui le concentrazioni di 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D] sono più basse;
- il numero di casi nell'emisfero australe verso la fine dell'estate è basso;
- la carenza di vitamina D può contribuire alla sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS);
- i tassi di mortalità aumentano con l'età e con la comorbilità cronica delle malattie, entrambi associati a una concentrazione inferiore di 25(OH)D.³⁶

Anche per il resveratrolo è stata dimostrata una qualche attività antivirale, incluso il coronavirus.^{37,38} Si tratta però in gran parte di lavori *in vitro* o su piccole casistiche da considerarsi ancora come dati preliminari che necessitano di essere confermati da ampi studi controllati.

07

Gestione terapeutica dei pazienti con infezioni respiratorie croniche e/o con comorbidità presso l'ambulatorio del MMG

Pazienti con patologie respiratorie croniche, ovvero quali sono i percorsi terapeutici proposti per la gestione dei pazienti con patologie respiratorie croniche (asma, BPCO, bronchiectasie, etc.) presso l'ambulatorio del MMG?

La presenza di comorbidità può influenzare il decorso clinico e i farmaci assunti, presentare interazioni da non sottovalutare (vedi i cortisonici nei diabetici o gli antivirali e antibiotici nei pazienti con insufficienza epatica o renale). Per quanto riguarda i pazienti polmonari, l'ipercapnia abitualmente non presente nelle polmoniti COVID è il segno di un deficit di pompa meccanica che tende a complicare e aggravare la polmonite COVID. Il loro percorso deve prevedere controlli clinici ravvicinati e una maggiore necessità della valutazione della CO₂, mentre dal punto di vista terapeutico interviene la necessità di una ottimizzazione delle terapie.

La letteratura in proposito^{39,40} infatti già indica la necessità di non sospendere la terapia farmacologica per le patologie croniche respiratorie ed è importante ricercare l'aderenza terapeutica, che, per quanto riguarda le patologie respiratorie croniche, è fra le più basse fra le patologie croniche. Nei pazienti affetti da altre patologie croniche come diabete, neoplasie, ipertensione, etc., sarà opportuno, oltre che sorvegliare le possibili interazioni, valutare l'eventuale sospensione di farmaci, al momento non necessari in relazione alla situazione clinica. Per i pazienti convalescenti ancora costretti a letto, specie se cardiopatici o con aritmia, occorre attivare la profilassi dell'embolia polmonare.

Gli specialisti pneumologi devono avere dei canali rapidi di consultazione telefonica con il MMG e ambulatoriale per i pazienti, per esempio implementando gli spazi per i bollini verdi. Non possono esservi differenze con i percorsi già in atto per il *follow up* delle patologie croniche respiratorie prima della pandemia (monitoraggio della situazione clinica, esecuzione degli esami di controllo, adeguamento della terapia in caso di peggioramento, gestione delle riacutizzazioni, etc.) attraverso la gestione integrata MMG-specialista pneumologo. La situazione logistica conseguente alla pandemia (difficoltà, talvolta impossibilità, all'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria, es. spirometria)⁴¹, legata all'esigenza di applicare rigidi protocolli di sicurezza nella profilassi della trasmissione del virus (DPI per

gli operatori, filtri antivirali, sanificazione strumenti e degli ambienti) rende particolarmente critica la continuità dei *follow up*.

Oltre al potenziamento delle attività si raccomanda l'utilizzo di strumenti di controllo remoto (**Appendice 2**).

TERAPIE PREVENTIVE/PROTETTIVE POSSIBILI

Al momento è indispensabile rispettare scrupolosamente le misure igieniche e sociali (lavaggio delle mani, mascherine, distanziamento sociale, etc.) ed attivare le misure vaccinali antinfluenzali e anti-pneumococcica nell'attesa di un vaccino anti SARS-CoV-2.

Non vi sono agenti farmacologici che possono essere utilizzati in prevenzione prima dell'esposizione (PrEP) al SARS-CoV-2. Il *panel* di esperti delle linee guida NIH, pertanto, si pronuncia contro l'utilizzo di qualunque tipo di agente per la PrEP al di fuori di *trial* clinici.³⁵ Sono già in fase di studio diversi farmaci come ivermectina, emtricitabina + tenofovir alafenamide o tenofovir disoproxil fumarato, idrossiclorochina e fattori di supplemento zinco, Vitamina C e Vitamina D, N-acetilcisteina (clinicaltrials.gov: NCT04419025).

Altri 11 studi sono riportati su clinicaltrials.gov e sono attualmente *on going*.

Anche per la Profilassi Post-Esposizione (PEP) non vi sono evidenze scientifiche che autorizzino l'utilizzo di farmaci per prevenire l'infezione dopo esposizione a SARS-CoV-2 al di fuori di *trial* clinici. Altre strategie PEP che sono in fase di studio includono gli anticorpi monoclonali antiSARS-CoV-2 ed il plasma iperimmune.

PROPOSTE E INDICAZIONI PER UNA EFFICACE CO-GESTIONE SPECIALISTA/MMG

L'emergenza ha evidenziato la necessità di facilitare al massimo la comunicazione interdisciplinare in modo da favorire la comunicazione fra specialisti e, quando possibile, la gestione domiciliare del paziente con sospetta infezione, asintomatico o paucisintomatico, del paziente dimesso e/o con malattia respiratoria cronica, evitando gli accessi impropri in PS. Una grande opportunità è rappresentata dalla reperibilità a distanza dei medici per tutta la giornata anche con l'ausilio del personale di studio (DPCM 8/04/2020 n. 23). A tale scopo è possibile individuare una serie di strumenti tecnologici innovativi in grado di agevolare e potenziare la funzione di presa in carico del paziente da parte del MMG in completa sicurezza, evitando di congestionare altri livelli di assistenza, realizzando una nuova strategia assistenziale la cui collocazione ideale per appropriatezza, efficienza ed efficacia è nel setting della medicina generale.

Questo consente di mettere in atto modalità assistenziali innovative di monitoraggio anche in remoto per l'acquisizione di tutte le informazioni necessarie, migliorando la presa in carico e la relazione di cura. Il sistema consente inoltre la condivisione con gli altri attori del sistema (es., USCA, specialisti), che possono utilizzare le informazioni contenute al fine di orientare le loro attività (**Appendice 2**).

La revisione dei piani terapeutici, sulla scorta di quanto fatto per i DOACs con la nota 97, per i pazienti con BPCO e il diabete, in gran parte seguiti dalla medicina generale, potrebbe ulteriormente facilitare la gestione delle patologie COVID e COVID-correlate.

I PAZIENTI CON COMORBILITÀ (ASMA, BPCO, SCOMPENSO CARDIACO, ETC.) HANNO BISOGNO DI UN PERCORSO PARTICOLARE? QUALE?

Per i pazienti affetti da comorbilità sono importanti la valutazione multidimensionale e la collaborazione delle varie figure sanitarie attraverso il coordinamento del MMG.

Il ruolo del MMG in questi casi è quello di evidenziare e prevenire il rischio di fragilità di questi pazienti, per lo più anziani, privilegiando l'assistenza domiciliare, come del resto indicato nel Piano Nazionale delle Cronicità. Il MMG grazie alla possibilità di valutazione globale del paziente è nelle migliori condizioni per valutare il rischio delle possibili interazioni farmacologiche, derivate dalle applicazioni "a silos" delle linee guida per la singola ogni patologia cronica.

La tecnologia offre supporto tecnologico a questo approccio sia con l'utilizzo di strumenti di condivisione già parzialmente attivi (es: FSE) sia con l'auspicabile diffusione di processi e applicazioni di esperienza più recente come il teleconsulto, la refertazione in remoto, etc.

08

Gestione terapeutica del paziente ospedalizzato

Ad oggi (dicembre 2020) le opzioni terapeutiche verificate includono solamente alcuni steroidi che hanno dimostrato di ridurre la mortalità in pazienti ospedalizzati con grave COVID-19 (vedi oltre) ed un farmaco, remdesivir, che ha evidenziato qualche beneficio in una sperimentazione sponsorizzata⁴² autorizzato da FDA e EMA.

IDROSSICLOROCHINA ED ANTIVIRALI

Nella prima fase della pandemia, durante il periodo febbraio-aprile 2020, la maggioranza dei centri italiani ha usato l'idrossiclorochina associata o meno ad azitromicina + farmaci antiretrovirali (lopinavir/ritonavir o in alternativa darunavir/ritonavir). Tali farmaci non si sono confermati efficaci in *trial* randomizzati controllati. In particolare, il primo *trial* eseguito in Cina ha dimostrato l'inutilità di lopinavir/ritonavir.⁴³ Risultato simile è stato ottenuto nei *trial* RECOVERY e SOLIDARITY.⁴⁴

La terapia con idrossiclorochina ha avuto una evoluzione molto più controversa, dopo l'iniziale entusiasmo riportato dall'articolo di *Lancet* e successivamente ritrattato, più recentemente lo studio RECOVERY non ha evidenziato vantaggio sul rischio di fatalità e durata di ospedalizzazione.⁴⁵

Allo stato attuale le linee guida internazionali sconsigliano l'utilizzo di questi farmaci.^{46,47}

Remdesivir è un antivirale attivo sulla RNA polimerasi virale. I primi studi pubblicati hanno dimostrato una riduzione della durata dei sintomi e dell'ospedalizzazione nei pazienti trattati con remdesivir ma non un impatto sulla mortalità.⁴² Il trattamento è indicato nei pazienti con accertata polmonite che necessitano di ossigenoterapia in maschera, mentre AIFA non ne raccomanda l'uso in tutti i pazienti che necessitano di supporto ventilatorio con alti flussi, ventilazione non invasiva e ventilazione invasiva.⁴⁷

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

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

Il dosaggio è 200 mg primo giorno, poi 100 mg al giorno per un totale di 5 giorni di terapia. La distribuzione è curata da AIFA, su richiesta nominativa.

Da segnalare che la recente pubblicazione dello studio SOLIDARITY promosso da OMS non ha documentato alcun beneficio del remdesivir indipendentemente dallo stato di malattia, e alcune agenzie regolatorie stanno rivedendo le indicazioni sul suo utilizzo.⁴⁴

QUANDO AGGIUNGERE UN'ANTIBIOTICOTERAPIA E QUALE?

Benché molte linee guida raccomandino l'utilizzo di antibiotici sui pazienti più gravi per scongiurare complicazioni dovute a sovrainfezioni,^{36,46,48} la diagnosi differenziale in tal senso è complicata dal fatto che la tempesta di citochine è frequentemente causa di sintomi simili alla co-infezione batterica.⁴⁹

Molti studi su pazienti ospedalizzati evidenziano un notevole utilizzo di antibiotici (80-90%) in parte dovuti al fatto che in assenza di terapie specifiche si è fatto ampio ricorso a farmaci modulatori della risposta immunitaria (IL-1 e IL6) che possono aumentare il rischio di sovrainfezioni.⁵⁰

Dagli studi disponibili in letteratura il tasso di co-infezione batterica in corso di COVID-19 è molto basso, in media del 7%. Per cui non vi è indicazione a una sistematica somministrazione di antibiotici. La terapia antibiotica andrà presa in considerazione esclusivamente in presenza di una sovrapposizione batterica (fortemente sospetta o dimostrata con l'esame colturale) e seguendo le regole stabilite dalla *stewardship* locale. Utile il dosaggio della procalcitonina e l'esecuzione dell'antigene urinario per *Legionella* e pneumococco.

I protocolli di terapia antibiotica empirica sono quelli validi per la CAP (beta-lattamico + macrolide oppure fluorochinolone respiratorio). Vi sono multiple evidenze sul ruolo antinfiammatorio dei macrolidi, azitromicina o claritromicina. Nei casi in cui si ritenga idoneo proseguire una terapia antibiotica domiciliare, sequenziale alla dimissione ospedaliera (*switch therapy*), l'eventuale scelta dovrà tenere conto dello spettro antibatterico, del *pattern* di resistenze locali e dell'idoneo schema di somministrazione in funzione dei parametri farmacocinetici/farmacodinamici (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf/272d910e-1f59-d69c-28f0-805f096ae4d3).

ANTIOSSIDANTI

La terapia antiossidante ha dimostrato una certa efficacia in quadri di ARDS^{31,51,52} e potrebbe pertanto trovare una indicazione nell'evoluzione in ARDS delle polmoniti da COVID-19. Per tale motivo è stata inserita in diversi protocolli ospedalieri (per es. ATS Sardegna) per il trattamento delle polmoniti in evoluzione in ARDS. Per una analisi più dettagliata si rimanda al capitolo precedente.

TERAPIA ANTICOAGULANTE

La terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare non solo riduce i rischi di complicanze trombotiche dei pazienti più severi ma i suoi effetti antiinfiammatori contribuiscono a limitare il ricorso a intubazione in pazienti ospedalizzati.⁵³ Alcuni studi intraospedalieri hanno evidenziato anche una riduzione della mortalità.⁵⁴ Sono ancora in corso studi controllati per definire dosaggi e rapporti rischio/beneficio della terapia su varie coorti di pazienti, tuttavia sono già disponibili linee guida *ad interim* di diverse società scientifiche. In base agli studi osservazionali a nostra disposizione e in attesa dei risultati degli studi randomizzati tuttora in corso si raccomanda per i pazienti ricoverati con infezione COVID-19:

- una idonea profilassi antitrombotica con eparina a dosaggio utilizzato per la profilassi nel paziente ad alto rischio, ad eccezione dei pazienti con rischio emorragico molto elevato;

- in caso di grave insufficienza renale è indicato il dosaggio dell'attività anti-Xa regolando la posologia per mantenere i livelli compresi tra 0,2-0,5 U/ml; in alternativa considerare l'uso di eparina non frazionata mantenendo un livello di aPTT ratio intorno a 1;
- in caso di controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica (es. sanguinamento in atto, conta piastrinica $< 25 \times 10^9/L$) utilizzare la compressione pneumatica intermittente;
- qualora si ritenga clinicamente indicato l'utilizzo di EBPM a posologia maggiore (es. enoxaparina 4000 U ogni 12 ore), si raccomanda che il paziente venga monitorato attentamente dal punto di vista clinico e laboratoristico (dosaggio anti-Xa);
- nel paziente con trombosi venosa e/o embolia polmonare in atto si consiglia trattamento con eparina a dosaggio terapeutico ed adeguato monitoraggio clinico-laboratoristico;
- controllo di PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina e D-dimero all'ingresso. Molti pazienti presentano alterazioni dei test di *screening* PT e/o aPTT; questo rilievo di per sé non rappresenta una controindicazione alla profilassi eparinica. In casi di particolare gravità si consiglia approfondimento diagnostico al fine di escludere coagulopatia da consumo;
- nel paziente in terapia anticoagulante orale (DOAC o AVK) all'ingresso, in caso di necessità di terapia intensiva respiratoria o farmacologica potenzialmente interferente (es. antiretrovirale o antibiotica), considerare il passaggio a terapia parenterale con EBPM a dosaggio terapeutico.

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

Occorre valutare sempre il rischio emorragico rispetto al beneficio atteso su base individuale.

ANTICORPI MONOCLONALI E ALTRE TERAPIE IMMUNOMODULANTI

La tempesta di citochine che può caratterizzare il decorso severo di COVID-19 è simile alla reazione da terapia CAR-T. Questa considerazione costituisce il razionale per l'utilizzo adiuvante di diversi farmaci antagonisti di IL-1 e IL-6.

Non c'è dubbio che i mAbs siano candidati promettenti per il trattamento profilattico e terapeutico,⁵⁵ tuttavia ad oggi non vi sono evidenze conclusive sull'utilizzo di una di queste molecole nella malattia da COVID-19 e tra l'altro si tratta di farmaci complessi e costosi da produrre che potrebbero non essere accessibili a tutti i sistemi sanitari.⁵⁶

Uno degli anticorpi monoclonali più precocemente studiati è tocilizumab che sembrava aver dato risultati promettenti⁵⁷⁻⁵⁹ anche se non definitivi sui pazienti più gravi in *setting* di terapia intensiva. Uno studio in doppio cieco su 243 pazienti ospedalizzati recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* non ha però mostrato alcuna efficacia del tocilizumab nel ridurre intubazione e mortalità.⁶⁰ L'utilizzo di questo farmaco non appare indicato nei pazienti con patologia lieve-moderata dal momento che un *trial* randomizzato italiano non ha dimostrato beneficio.⁶¹

Le evidenze emerse sia dai *trial* clinici che dagli studi retrospettivi sono ancora troppo incerte per altri anticorpi della stessa categoria (sarilizumab).

Altri farmaci immunomodulatori in sperimentazione più o meno avanzata includono anakinra, un antagonista del recettore dell'interleuchina 1, usato per trattare l'artrite reuma-

toide e altre gravi patologie infiammatorie, e baricitinib, un farmaco che agisce bloccando l'azione di enzimi noti come Janus chinasi. I primi studi mostrano risultati promettenti sull'utilizzo degli inibitori Janus chinasi con un innalzamento significativo dei tassi di guarigione nei pazienti trattati.⁶²

Un recente studio ha dimostrato l'impatto favorevole della terapia con baricitinib sulla modulazione della risposta infiammatoria e sul processo di endocitosi virale⁶³ e in data 19 Novembre 2020 FDA ha approvato l'uso clinico di baricitinib nei pazienti con COVID-19.⁶⁴

La ricerca è in continua evoluzione: a inizio novembre la Food and Drug Administration (FDA) ha concesso l'autorizzazione all'utilizzo di emergenza a bamlanivimab (LY-CoV555) per il trattamento di pazienti COVID-19 (adulti o con almeno 12 anni) con una forma da lieve a moderata, ad alto rischio di progredire verso una condizione grave e/o un'ospedalizzazione. Bamlanivimab deve essere somministrato il prima possibile dopo un test COVID-19 positivo ed entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi. L'autorizzazione consente la distribuzione e l'uso di emergenza di bamlanivimab, che viene somministrato tramite una singola infusione endovenosa.

L'autorizzazione è temporanea e non sostituisce il processo di revisione e approvazione formale.

CORTICOSTEROIDI

Al momento tutte le linee guida raccomandano l'utilizzo di immunomodulatori solo nell'ambito di studi clinici controllati.^{30,46}

Una importante eccezione a questa indicazione sulle terapie antiinfiammatorie è rappresentata dai corticosteroidi. Questa famiglia di farmaci esercita una azione immunomodulatrice ben più ampia dei farmaci che bloccano le singole citochine.

I corticosteroidi sono gli unici farmaci che ad oggi si sono dimostrati efficaci nel migliorare la mortalità del paziente con COVID-19. Lo studio inglese RECOVERY⁶⁵ condotto in 176 ospedali britannici ha dimostrato che desametasone 6 mg al giorno (per os oppure ev) per 10 giorni è efficace nel ridurre la mortalità dei pazienti con malattia moderata-grave *versus* lo *standard of care*.

L'effetto più evidente si metteva in evidenza nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica; al contrario l'effetto diventava poco significativo nei pazienti con malattia lieve o senza insufficienza respiratoria. AIFA raccomanda quindi l'utilizzo del desametasone per tutti i pazienti con polmonite SARS-CoV-2 documentata che necessitano di ossigenoterapia e/o di sostegno ventilatorio invasivo o non invasivo. Non è raccomandabile l'utilizzo dello steroide nel paziente a domicilio sintomatico o paucisintomatico senza riduzione della SpO₂ perché non esistono studi né evidenze scientifiche al riguardo. C'è il timore che nelle prime fasi d'infezione l'uso dello steroide possa favorire la carica virale, ma non esistono dimostrazioni chiare al riguardo.

In corso di terapia steroidea, a protezione del metabolismo osseo, si consiglia aggiunta di calcio citrato 500 mg/die e di colecalciferolo 25.000 UI a settimana. In tutti i casi è necessario attento monitoraggio del metabolismo glicidico. Valutare l'eventuale necessità di *décalage* graduale, in relazione alla durata e posologia del trattamento.⁶⁶

La maggior parte delle linee guide internazionali è stata quindi aggiornata verso una forte raccomandazione all'utilizzo di corticosteroidi sistemici su pazienti COVID-19 in condizioni severe e critiche con una terapia di 7-10 giorni mentre ne escludono l'utilizzo su pazienti non critici/non soggetti a ventilazione.^{67,68}

L'utilizzo di corticosteroidi per i pazienti domiciliari è pertanto da considerare soltanto per coloro il cui quadro clinico non migliora entro le 72 ore dall'insorgenza dei sintomi e in ossigenoterapia, per cui non è stata ancora valutata necessità di ricovero.¹⁰

PLASMA IPERIMMUNE NELLA TERAPIA DELLA SARS-CoV-2

L'utilizzo del plasma donato da pazienti convalescenti dall'infezione SARS-CoV-2 è stato molto dibattuto sia a livello giornalistico-televisivo sia addirittura politico. Allo stato attuale sono numerose le pubblicazioni scientifiche che portano contributi all'utilizzo del plasma da convalescente anche se non è ancora possibile determinare una chiara posizione conclusiva.⁶⁹⁻⁷³

Uno studio osservazionale condotto in Cina su 138 pazienti ha dimostrato un miglioramento nel 70% dei pazienti con polmonite grave.⁷⁴ Risultati positivi sono emersi anche da altri studi osservazionali.^{71,75}

Tuttavia due *trial* randomizzati controllati pubblicati rispettivamente in India e in Argentina non sono stati in grado di dimostrare superiorità del plasma iperimmune rispetto al placebo.^{69,76} Sono molte, infatti, le variabili coinvolte nel determinare dei risultati, tra queste la tempistica della somministrazione, lo stato clinico del paziente ricevente, il dosaggio anticorpale presente nel siero infuso, la specificità degli anticorpi trasfusi e le quantità di plasma da infondere.⁷⁷

Quanto emerge dalla letteratura e dal confronto con le esperienze condotte in Asia suggerisce che il trattamento sia raccomandabile in pazienti in condizioni severe e/o nella malattia rapidamente progressiva e che la risposta sia migliore in pazienti che al momento dell'infusione sono PCR positivi ma sieronegativi per coronavirus rispetto a pazienti già sieropositivi.⁶⁹⁻⁷³ È altresì ancora da documentare l'impiego del plasma "da convalescente" in pazienti con malattia in fase "precoce" dove teoricamente l'effetto del trattamento potrebbe essere più importante. Non è ancora ben definita l'importanza del virus dopo la fase iniziale di citolisi rispetto alla cascata infiammatoria innescata dalla disregolazione immunitaria da insufficienza relativa della risposta recettoriale ai glucocorticoidi⁷⁸; l'infiammazione può infatti procedere anche a prescindere dalla causa iniziale virale. Molti degli studi clinici in corso prevedono una stratificazione della gravità su parametri clinici o strumentali dei pazienti da trattare. Un recente *trial* controllato randomizzato in doppio cieco pubblicato sul *New England Journal of Medicine* non ha mostrato alcun beneficio clinico dall'uso del plasma da donatori convalescenti né riduzione della mortalità.⁷⁶ Anche una revisione sistematica di tutta la letteratura fatta dalla Cochrane⁷⁰ non è stata conclusiva e sconsiglia l'uso del plasma iperimmune al di fuori di studi clinici. Oggi in Italia il plasma iperimmune può essere somministrato solo a scopo compassionevole o nell'ambito di uno studio clinico come il *trial* italiano in corso TSUNAMI (NCT04393727) che probabilmente riuscirà a fornire ulteriori informazioni utili.

Il plasma iperimmune è attualmente approvato da FDA per il trattamento della malattia COVID-19.⁷⁹

09

Ossigenoterapia e supporti ventilatori

I pazienti affetti da COVID-19 possono sviluppare insufficienza respiratoria da moderata a severa (15%) con conseguente necessità di supporto di ossigeno. Circa il 5% dei pazienti viene ricoverato in terapia intensiva^{80,81} con frequenza molto dipendente dall'età dei pazienti.⁸ Nei pazienti anziani, in particolare, la valutazione di interventi di supporto deve tener conto del rischio di ipossiemia silente con un progressivo deterioramento della situazione clinica senza segnali di *distress* respiratorio.^{82,83}

L'ipossia genera *outcome* peggiori, pertanto è suggerito iniziare la terapia di supporto con $SpO_2 < 93\%$ ed è raccomandato l'intervento se $SpO_2 < 93\%$ e alle dosi sufficienti per mantenere una SpO_2 tra 90% e 95% (SpO_2 92-95% nelle pazienti gravide) infatti una metanalisi su studi randomizzati ha mostrato una correlazione fra rischio di mortalità e tassi di ossigenazione troppo alti (96%+).^{84,85}

In sintesi:

OSSIGENOTERAPIA

- se $SpO_2 < 92-93\%$: suggerita;
- se $SpO_2 < 90\%$: raccomandata;
- obiettivo dell' O_2 -terapia, SpO_2 : 92-96%;
- eseguire l'emogasanalisi dopo 2 ore di terapia per valutare la $PaCO_2$ e i risultati raggiunti;
- utile consulenza pneumologica e/o intensivistica.

SUPPORTI VENTILATORI

Terapia a scalare:

- si inizia con occhiali nasali ad un flusso di 2 L/min fino ad un massimo di 6 L/min;
- se non sufficiente si procede con maschera Venturi da 24% a crescere fino al 60% a seconda dei risultati sulla saturazione o sulla PaO_2 ;
- maschera a non ri-respiro (con *reservoir*) con un flusso di $O_2 > 10$ L/min;
- ossigeno ad alti flussi (HFNC). Per quanto riguarda l'utilizzo di cannule nasali ad alto flusso (HFNC) in questi pazienti i risultati di una metanalisi su malati con ipossiemia acuta evidenziano un rischio minore di intubazione.^{86,87} Dal punto di vista organizzativo e logistico l'approccio con HFNC in contesti di emergenza con posti letto disponibili limitati può offrire vantaggi rispetto alla ossigenoterapia convenzionale e viene normalmente ben tollerato dai pazienti;^{87,88}
- se non si raggiunge l'obiettivo introdurre ventilazione meccanica non invasiva con CPAP in FiO_2 crescente fino a raggiungere l'obiettivo di saturazione o di PaO_2 ;
- occorre tenere presente che l'ossigeno ad alti flussi e la ventiloterapia non invasiva possono aumentare la dispersione di particelle virali nell'ambiente circostante se non presente un impianto di estrazione aria a pressione negativa.

10

Gestione terapeutica del paziente dimesso

La gestione del paziente dimesso dipende da molte variabili cliniche (es. necessità di riabilitazione e ambientali, presenza di *caregiver*, etc.). Il paziente dovrebbe comunque disporre di un recapito telefonico di assistenza del centro ospedaliero per eventuali quesiti ed essere dimesso con una data già definita per la visita di *follow up*.

Il MMG seguirà le indicazioni della lettera di dimissioni sia per quanto riguarda la terapia farmacologica sia per l'eventuale supporto come l'ossigenoterapia. Particolarmente importante attivare l'ADI in modo tempestivo.

Condizione necessaria per l'assistenza domiciliare è ovviamente la stabilità clinica del paziente dimesso dopo polmonite da COVID-19 e la negatività dei tamponi rinofaringei di controllo. Il MMG provvederà al monitoraggio domiciliare della stabilità clinica e del progressivo miglioramento dell'assistito (Figura 3).

| TIPOLOGIA DI PAZIENTE SOSPETTO COVID | Paziente positivo dimesso dopo ricovero con patologia COVID-19 diagnosticata | Paziente positivo dimesso dopo ricovero con patologia COVID-19 diagnosticata |
|---|--|--|
| PRESENTAZIONE CLINICA | <ul style="list-style-type: none"> – Febbre > 37,5 °C – Tosse – Sintomi da raffreddamento – Eupnoico – Non alterazioni coscienza | Asintomatico |
| GESTIONE | Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA) o altre Unità, ove territorialmente previste, per visita domiciliare o attivazione 118 se peggioramento dei sintomi | Attivazione Unità Speciali Continuità Assistenziale (USCA) o altre Unità, ove territorialmente previste secondo le modalità previste |
| TERAPIA FARMACOLOGICA | Monitoraggio terapia prescritta dalle UO ospedaliere Malattie Infettive e COVID (interferenze, interazioni, effetti collaterali) Monitoraggio patologie di base | |

Figura 3. Algoritmo di gestione territoriale da parte del MMG di casi accertati di COVID-19 dimessi.

In pazienti adulti con polmonite da COVID-19, soprattutto in presenza di fattori di rischio per TEV (sesso maschile, obesità, pregressa TEV, neoplasia), dopo la dimissione bisogna valutare la prosecuzione della terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare per 2 settimane (Padua score ≤ 4) o 4 settimane (Padua score > 4) o DOAC a dosaggio ridotto fino a 40 giorni.^{8,89}

In pazienti con TEV in corso di ricovero ospedaliero per COVID-19 si pone indicazione a terapia anticoagulante come da linee guida per almeno 3-6 mesi.

BIBLIOGRAFIA

1. GUAN W, NI Z, HU Y, ET AL.; for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
2. RICHARDSON S, HIRSCH JS, NARASIMHAN M, ET AL. *Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area*. JAMA 2020;323:2052-9.
3. PETRILLI CM, JONES SA, YANG J, ET AL. *Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study*. BMJ 2020;369:m1966.
4. NISHIURA H, KOBAYASHI T, MIYAMA T, ET AL. *Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infection (COVID-19)*. Int J Infect Dis 2020;94:154-4.
5. MIZUMOTO K, KAGAYA K, ZAREBSKI A, CHOWELL G. *Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020*. Euro Surveill 2020;25:2000180.
6. Istituto Superiore di Sanità. *Guida per la ricerca e gestione dei contatti (contact tracing) dei casi di COVID-19. Versione del 25 giugno 2020*. Rapporto ISS COVID-19 n. 53/2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+53_2020.pdf/297291bd-ff0e-54e8-dbbb-c7f62a4e7c37?t=1593158956057
7. Ministero della Salute. *COVID-19: indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena*. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76613&parte=1%20&serie=null>
8. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Sezione Regione Lazio. Gruppo di Lavoro COVID-19 SIMIT Lazio. *Raccomandazioni per la gestione clinica e terapeutica della COVID-19*. Edizione n. 1 – 5 Maggio 2020. <https://www.simit.org/images/documenti/Linee%20guida%20SIMIT%20LAZIO%20SARS%20CoV%202%20maggio%202020.pdf>
9. MARCHETTI G. *Ecografia polmonare domiciliare nella polmonite da coronavirus. Protocollo*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2020. <http://www.aiponet.it/editoria/aipo-ricerche-edizioni/prodotti-editoriali/127-documenti-covid-19/2487-ecografia-polmonare-domiciliare-nella-polmonite-da-coronavirus.html>
10. Ministero della Salute. Circolare recante "Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2". <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77456&parte=1%20&serie=null>
11. World Health Organization. *Clinical Management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
12. Regione Toscana. *Linee di indirizzo per la gestione del percorso COVID-19 in ambito ospedaliero e peri-ospedaliero*. http://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5247300&nomeFile=Ordinanza_del_Presidente_n.14_del_17-03-2020-Allegato-A
13. Hypertension and cardiovascular comorbidities. <https://covidreference.com/comorbidities-hypertension-cvd>
14. MANCIA G, REA F, LUDERGNANI M, ET AL. *Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19*. N Engl J Med 2020;382:2431-40.
15. BAVISHI C, MADDOX TM, MESSERLI FH. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers*. JAMA Cardiol 2020;5:745-7.
16. SRIRAM K, INSEL PA. *Risks of ACE inhibitor and ARB usage in COVID-19: evaluating the evidence*. Clin Pharmacol Therap 2020;108:236-41.
17. VADUGANATHAN M, VARDENY O, MICHEL T, ET AL. *Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19*. N Engl J Med 2020;382:1653-9.
18. MACKAY K, KING VJ, GURLEY S, ET AL. *Risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults*. Ann Intern Med 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-1515>
19. HUSSAIN A, BHOWMIK B, DO VALE MOREIRA NC. *COVID-19 and diabetes: knowledge in progress*. Diabetes Res Clin Pract 2020;162:108124.
20. ALQAHTANI JS, OYELADE Y, ALDHAIR AM, ET AL. *Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis*. PLoS One 2020;15(5):e0233147.

21. LIPPI G, HENRY BM. *Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Eur J Intern Med 2020;75:107-8.
22. CAI G, BOSSÉ Y, XIAO F, ET AL. *Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2*. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1557-9.
23. HÄRTER G, SPINNER CD, ROIDER J, ET AL. *COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients*. Infection 2020;48:681-6.
24. GERVASONI C, MERAVIGLIA P, RIVA A, ET AL. *Clinical features and outcomes of patients with human immunodeficiency virus with COVID-19*. Clinical Infectious Diseases 2020, ciae579, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae579>.
25. SANCHEZ TH, ZLOTORZYNSKA M, RAI M, BARAL SD. *Characterizing the impact of COVID-19 on men who have sex with men across the United States in April, 2020*. AIDS and Behav 2020;24:2024-32.
26. JEHI L, JI X, MILINOVICH A, ERZURUM S, ET AL. *Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing: results from 11,672 patients*. CHEST 2020;158:1364-75.
27. FINK G, ORLOVA-FINK N, SCHINDLER T, ET AL. *Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil*. medRxiv 2020.
28. World Health Organization. *Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region, 20 March 2020*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334123>
29. World Health Organization. *Guiding principles for immunization activities during the COVID-19 pandemic, 26 March 2020*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331590>
30. BHIMRAJ A, MORGAN RL, SHUMAKER AH, ET AL. Infectious Diseases Society of America. *Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19*. Clin Infect Dis 2020;ciaa478.
31. ZHANG Q, JU Y, MA Y, WANG T. *N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia. A randomized controlled trial*. Medicine (Baltimore) 2018;97:e13087.
32. RAHMAN I, MACNEE W. *Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation*. Eur Respir J 2020;16:534-54.
33. PACHT ER, DIAZ P, CLANTON T, ET AL. *Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome*. Chest 1991;100:1397-403.
34. ANAND R, MCAULEY DF, BLACKWOOD B, ET AL. *Mucoactive agents for acute respiratory failure in the critically ill: a systematic review and meta-analysis*. Thorax 2020;75:623-31.
35. RASTOGI A, BHANSALI A, KHARE N, ET AL. *Short term high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)*. PostgradMedJ2020. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139065
36. GRANT WB, LAHORE H, McDONNELL SL, ET AL. *Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths*. Nutrients 2020;12:988.
37. RAMDANI LH, BACHARI K. *Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2*. Acta Virol 2020;64:276-80.
38. YANG M, WEI J, HUANG T, ET AL. *Resveratrol inhibits the replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV 2) in cultured Vero cells*. Phytother Res 2020. doi: 10.1002/ptr.6916.
39. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 report*. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>
40. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020*. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
41. BELLOFIORE S, CALDERAZZO M, CARONE M, ET AL. *Gli esami di funzionalità respiratoria nell'era pandemica COVID-19. Documento AIPO – ITS SIP/IRS*. <http://www.aiponet.it/component/attachments/download/2679.html>
42. BEIGEL JH, TOMASHEK KM, DODD LE, ET AL. for the ACTT-1 Study Group Members. *Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report*. N Engl J Med 2020;383:1813-26.
43. CAO B, WANG Y, WEN D ET AL. *A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19*. N Engl J Med 2020;382:1787-99.
44. WHO Solidarity trial consortium, PAN H, PETO R, KARIM QA, ET AL. *Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim. SOLIDARITY trial results*. MedRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
45. The RECOVERY Collaborative Group. *Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19*. N Engl J Med 2020. 10.1056/NEJMoa2022926.
46. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines*. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
47. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Remdesivir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 (aggiornamento al 26/11/2020)*. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_update01_26.11.2020.pdf/242569e8-5ab0-70e6-bd74-9ee3937922b2

48. BASSETTI M, GIACOBBE DR, ALIBERTI S, ET AL. *Balancing evidence and frontline experience in the early phases of the COVID-19 pandemic: current position of the Italian Society of Anti-infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP)*. Clin Microbiol Infect 2020;26:880-94.
49. ZHOU F, YU T, DU R, ET AL. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet 2020;395:1054-62.
50. TAY MZ, POH CM, RÉNIA L, ET AL. *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*. Nat Rev Immunol 2020;20:363-74.
51. MATERA GM, ROGLIANI P, CALZETTA L, CAZZOLA M. *Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS). A narrative review*. Respir Med 2020;171:106114.
52. CADEGIANI FA. *Repurposing existing drugs for COVID-19: an endocrinology perspective*. BMC Endocrine Disorders 2020;20:149.
53. NADKARNI GN, LALA A, BAGIELLA E, ET AL. *Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19*. J Am Coll Cardiol 2020;76:1815-26.
54. TANG N, BAI H, CHEN X, ET AL. *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*. J Thromb Haemost 2020;18:1094-9.
55. Monoclonal antibodies. <https://covidreference.com/monoclonal-antibodies-treatment>
56. LEDFORD H. *Antibody therapies could be a bridge to a coronavirus vaccine — but will the world benefit?* Nature 2020;584:333-4.
57. LUO P, LIU Y, QIU L, ET AL. *Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience*. J Med Virol 2020;92:814-8.
58. BIRAN N, IP A, AHN J, ET AL. *Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicenter observational study*. Lancet Rheumatol 2020;2:e603-12.
59. GUARALDI G, MESCHIARI M, COZZI-LEPRI A, ET AL. *Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study*. Lancet Rheumatol 2020;2:e325-31.
60. STONE JH, FRIGAUULT MJ, SERLING-BOYD NJ, ET AL. for the BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. *Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19*. N Engl J Med 2020. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
61. SALVARANI C, DOLCI G, MASSARI M, ET AL. for the RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. *Effect of tocilizumab vs standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial*. JAMA Intern Med 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
62. TITANJI B, FARLEY MM, MEHTA A, ET AL. *Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19*. Clin Infect Dis 2020;ciaa879.
63. STEBBING J, SÁNCHEZ NIEVAS G, FALCONE M ET AL. *JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality*. Sci Adv 2020. <http://doi.org/10.1126/sciadv.abe4724>.
64. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19>
65. HORBY P, LIM WS, EMBERSON J, ET AL.; RECOVERY Collaborative Group. *Effects of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – Preliminary report*. medRxiv 2020.
66. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Sezione Regione Lombardia. *Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2. Edizione 3.0, 3 novembre 2020*. https://www.simit.org/assets/dump01/11_03_13.pdf
67. World Health Organization. *Corticosteroids for COVID-19*. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
68. LAMONTAGNE F, AGORITSAS T, MACDONALD H, ET AL. *A living WHO guideline on drugs for covid-19*. BMJ 2020;370.
69. AGARWAL A, MUKHERJEE A, KUMAR G, ET AL. *Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)*. BMJ 2020;371:m3939.
70. PIECHOTTA V, CHAI KL, VALK SJ, ET AL. *Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review*. Cochrane Database Syst Rev 2020;7:CD013600.
71. PEROTTI C, BALDANTI F, BRUNO R, ET AL. *Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial*. Haematologica 2020;haematol.2020.261784.
72. CASADEVALL A, JOYNER MJ, PIROFSKI L-A. *A randomized trial of convalescent plasma for COVID-19—Potentially hopeful signals*. JAMA 2020;324:455-7.
73. LI L, ZHANG W, HU Y, ET AL. *Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial*. JAMA 2020;324:1-11.
74. XIA X, LI K, WU L, ET AL. *Improved clinical symptoms and mortality on severe/critical COVID-19 patients utilizing plasma transfusion*. Blood 2020;136:755-9.

75. JOYNER MJ, SENEFFELD JW, KLASSEN SA, ET AL. *Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience*. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>
76. SIMONOVICH VA, BURGOS PRATX LD, SCIBONA PA, ET AL.; for the PlasmAr Study Group. *Randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia*. N Engl J Med 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>
77. ACCORSI P, BERTI P, DE ANGELIS V, ET AL.; in rappresentanza di SIMTI e SIdEM. *“Position paper” sulla produzione di plasma iperimmune da utilizzare nella terapia della malattia da SARS-CoV2*. https://www.emaferesi.it/wp-content/uploads/2020/03/Convalescent-Plasma-SIMTI_SIDEM-1.pdf
78. MEDURI GU, ANNANE D, CONFALONIERI M, ET AL. *Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS*. Intensive Care Med 2020;46:2284-96.
79. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-COVID-19-convalescent-plasma>
80. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
81. WU Z, McGOOGAN JM. *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA 2020;323:1239-42.
82. WHITTLE, JS, PAVLOV, I, SACCHETTI, ET AL. *Respiratory support for adult patients with COVID-19*. J Am Coll Emerg Physicians Open 2020;1:95-101.
83. <https://irishthoracicsociety.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-Respiratory-Management-Guideline-09.04.20.pdf>/COVID-19 guidance for Homeless and other vulnerable group settings
84. SIEMIENIUK RAC, CHU DK, KIM LH, ET AL. *Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline*. BMJ 2018;363:k4169.
85. ALHAZZANI W, MØLLER MH, ARABI YM, ET AL. *Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Intensive Care Med 2020:1-34.
86. NI YN, LUO J, YU H, ET AL. *The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis*. Am J Emerg Med 2018;36:226-33.
87. ROCHWERG B, GRANTON D, WANG DX, ET AL. *High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med 2019;45:563-72.
88. FRAT JP, THILLE AW, MERCAT A, ET AL. *High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure*. N Engl J Med 2015;372:2185-96.
89. MURRONE A, COLIVICCHI F, RONCON L, ET AL. *Position paper ANMCO: ruolo della cardiologia nella gestione dei bisogni di salute in era COVID-19*. G Ital Cardiol 2020;21:509-13.

ALLEGATO 1

SCHEDA 1 - Schema tipo di *trriage* telefonico eseguito anche da Personale di Studio

Dati anagrafici del paziente

Cognome*

Nome*

Codice fiscale

Data di nascita*

Telefono*

Email

Tipo paziente

ASL di residenza

ASL di domicilio*

Comune residenza

Comune domicilio

Indirizzo domicilio

Sintomi Sì No

Se sintomatico Data esordio sintomi malattia

Temperatura

Tosse: No Non Persistente Persistente grassa Persistente secca

Dispnea: No Sì

Disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito): No Sì

Congiuntivite bilaterale: No Sì

Dolori osteomuscolari diffusi: No Prima emergenza Ultime due settimane

Ageusia: No Sì

Anosmia: No Sì

Rinorrea: No Leggero Forte

Astenia severa: No Nella norma Più del solito

Cefalea: No Sì

Faringodinia: No Sì

Altri sintomi

Condizioni cliniche

Luogo paziente

Contesto – Contatto

SCHEDA 2 - *Triage* clinico-epidemiologico

| Scheda clinico-epidemiologica per il <i>triage</i> e la eventuale definizione del percorso del paziente | |
|---|--|
| Quadro clinico: | |
| Febbre (TC riferita: ____; TC misurata al momento: ____) | |
| Febbre con sintomi respiratori (rinite, faringodinia, tosse) | |
| Febbre con sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea, dolore addominale) | |
| Febbre con mialgie o dolori articolari | |
| Astenia severa e prolungata | |
| Insufficienza respiratoria (SpO ₂ < 94% al saturimetro FR >25) | |
| Anosmia/ageusia (perdita del gusto e/o olfatto) | |
| Congiuntivite | |
| Dati epidemiologici: | |
| Contatto stretto non protetto con un paziente COVID + confermato negli ultimi 14 giorni | |
| Provenienza dall'isolamento fiduciario domiciliare | |
| Tampone positivo per COVID presso altra sede | |
| Sierologia positiva per COVID presso altra sede | |
| Decesso di un contatto stretto per cause inspiegate negli ultimi 14 giorni | |
| Provenienza da Istituto di Cura; frequenza di reparto ospedaliero COVID negli ultimi 14 gg | |
| Pregressa infezione COVID confermata con sintomi sospetti di ripresa di malattia | |
| Provenienza da aree dove la trasmissione del COVID è attualmente sostenuta | |
| Processo decisionale: | |
| In presenza di almeno 1 criterio clinico OPPURE almeno 1 criterio epidemiologico, il paziente va considerato come COVID confermato o come elevato sospetto COVID ed avviato nel percorso COVID. | |
| In assenza di criteri clinici/epidemiologici, il paziente va considerato come paziente con scarso sospetto COVID ed avviato nel percorso non-COVID. | |

APPENDICE 1

Tabella di confronto delle Linee guida Regionali (ottobre 2020)

| ISTITUZIONE ENTE | QUESITO 1 Quando sottoporsi al tampone COVID-19? | QUESITO 2 Chi deve sottoporsi al tampone COVID-19? | QUESITO 3 Viene richiesto il tampone o l'esame sierologico? | NOTE |
|-------------------------------|---|---|--|--|
| Ministero della Salute | <ul style="list-style-type: none"> ° In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. ° I contatti stretti di un caso clinico di COVID-19 confermato potranno fare il test molecolare al 10° giorno di quarantena. ° Dopo essere risultato positivo al test sierologico (entro 48 ore dall'esito). | <ul style="list-style-type: none"> ° Casi clinici sintomatici/paucisintomatici e chi ha avuto contatti a rischio tra familiari e/o residenziali sintomatici. ° Operatori sanitari e residenti in strutture sanitarie, RSA o altre strutture residenziali per anziani con focolai in essere. ° Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in Italia). Elenco dei Paesi non UE/Schengen sempre aggiornato dal Ministero della Salute. | <ul style="list-style-type: none"> Attività diagnostica basata sul tampone naso/oro-faringeo. Il test sierologico non sostituisce il tampone. | |
| Istituto Superiore di Sanità | ND | <ul style="list-style-type: none"> Casi clinici sintomatici/paucisintomatici e chi ha avuto contatti a rischio tra familiari e/o residenziali sintomatici. | <ul style="list-style-type: none"> Per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 il campione di elezione è un campione delle vie respiratorie. Questo può essere delle alte vie respiratorie (tampone nasale, tampone oro-faringeo, tampone rino-faringeo) e più raramente, ove disponibili, delle basse vie respiratorie: aspirato endotracheale o lavaggio broncoalveolare (Broncho-Alveolar Lavage, BAL). | |
| Regione Abruzzo | <ul style="list-style-type: none"> In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. | <ul style="list-style-type: none"> ° Il Presidente dispone l'accesso ai test molecolari per la diagnosi di COVID-19 prioritariamente agli operatori sanitari maggiormente esposti al rischio operativo e ai contatti nelle aree a elevata incidenza di polmoniti da COVID-19. ° Il Presidente dispone per i soggetti sintomatici all'interno di una classe, l'esecuzione immediata dei tamponi agli stessi e ai contatti stretti - laddove ritenuto necessario - secondo le modalità previste nelle circolari ministeriali vigenti. ° Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in Abruzzo). | ND | <ul style="list-style-type: none"> Divieto di accesso RSA salvo i casi di fine vita. Obbligo di tamponi per l'intera classe di studenti sintomatici. |
| Regione Basilicata | ND | <ul style="list-style-type: none"> Casi clinici sintomatici/paucisintomatici e chi ha avuto contatti a rischio tra familiari e/o residenziali sintomatici. | Tampone naso/oro-faringeo. | |
| Regione Calabria | ND | <ul style="list-style-type: none"> ° Che siano sottoposti al test per la ricerca di Covid-19/ SARS-Cov-2: <ul style="list-style-type: none"> a) tutti gli operatori sanitari, delle strutture pubbliche e delle strutture residenziali (RSA, RSM, Case protette, Case di riposo, etc.), private e private/accreditate, soggetti a esposizione; b) i pazienti ospedalizzati e tutti gli ospiti delle strutture residenziali (RSA, RSM, Case protette, Case di riposo, etc.) che hanno segni e sintomi compatibili con Covid-19, con particolare riferimento agli individui sintomatici e dagli individui con patologie croniche e/o uno stato immunocompromesso (per es. diabete, malattie cardiache, assunzione di farmaci immunosoppressori, malattia cronica, malattia renale cronica) che possano porre tali soggetti a rischio più elevato di esiti sfavorevoli. In entrambi i casi, l'attività di <i>screening</i> dovrà essere estesa, altresì, a tutti i contatti di un caso probabile o confermato ancorché asintomatici. ° I Dipartimenti di Prevenzione devono garantire un adeguato livello di <i>screening</i> per SARS-CoV-2, con tampone rino-faringeo, da proporre quale attività preventiva a un congruo numero di soggetti censiti sul portale www.rcovid19.it (persone fisiche che arrivano nel territorio regionale, anche per soggiornarvi temporaneamente). ° Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in Calabria). | ND | <ul style="list-style-type: none"> Test sierologici sul personale docente e non docente prima dell'avvio delle attività scolastiche. |
| Regione Campania | ND | <ul style="list-style-type: none"> Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in Campania). | ND | |
| Regione Emilia-Romagna | <ul style="list-style-type: none"> ° In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. ° Dopo essere risultato positivo al test sierologico (entro 48 ore dall'esito). | <ul style="list-style-type: none"> ° Casi clinici sintomatici/paucisintomatici e chi ha avuto contatti a rischio tra familiari e/o residenziali sintomatici. ° Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in E-R). | <ul style="list-style-type: none"> ° Attività diagnostica basata sul tampone naso/oro-faringeo. ° Ottobre 2020 - avvio campagna di <i>screening</i> con test sierologici rapidi in farmacia sulla popolazione degli studenti di ogni ordine e grado e loro familiari. | |
| Regione Friuli Venezia Giulia | <ul style="list-style-type: none"> In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. | <ul style="list-style-type: none"> ° Casi clinici sintomatici/paucisintomatici e chi ha avuto contatti a rischio tra familiari e/o residenziali sintomatici. ° Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in FVG). | <ul style="list-style-type: none"> Esame sierologico per il personale delle scuole e servizi all'infanzia. | |
| Regione Lazio | <ul style="list-style-type: none"> ° In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. ° Deve essere eseguito in caso di positività al test sierologico per IgG anti-SARS-CoV-2 non preceduto da COVID-19. | <ul style="list-style-type: none"> L'esecuzione del test diagnostico deve essere riservata prioritariamente ai casi clinici sintomatici/paucisintomatici e ai contatti a rischio familiari e/o residenziali sintomatici, focalizzando l'identificazione dei contatti a rischio nelle 48 ore precedenti all'inizio della sintomatologia del caso positivo o clinicamente sospetto. | <ul style="list-style-type: none"> ° A fini diagnostici, è valido esclusivamente il tampone orofaringeo di ricerca della presenza del virus. ° I test sierologici non sostituiscono il test molecolare basato sul tampone naso/oro-faringeo. In una determinata popolazione (es. operatori sanitari, forze dell'ordine) possono essere utili ai fini epidemiologici e di sorveglianza sanitaria. | |
| Regione Liguria | <ul style="list-style-type: none"> In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. | <ul style="list-style-type: none"> Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in Liguria). | ND | <ul style="list-style-type: none"> Scuola prevenzione COVID-19 - istituzione Ambulatori preposti per bambini e adolescenti. |

La gestione della malattia COVID-19 – Proposta multidisciplinare

| | | | | |
|------------------------------------|---|---|--|--|
| Regione Lombardia | È fatto obbligo a ogni medico (MMG, PLS, Medici di strutture socio-sanitarie) di segnalare tutti i casi sintomatici, anche al solo sospetto, utilizzando il sistema sMAINF (Sistema di segnalazione delle malattie infettive) e richiedere l'effettuazione dei test diagnostici per la ricerca di RNA virale. | <ul style="list-style-type: none"> ° I tamponi devono essere riservati ai sintomatici. ° Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in Lombardia). | Solo il test di biologia molecolare per ricerca del RNA virale (tampono naso-faringeo) permette di confermare il caso. | Le ATS hanno reso disponibile sui propri siti l'elenco dei punti tampone dedicati alla scuola. |
| Regione Marche | ND | L'effettuazione dei tamponi è riservata al soggetto sintomatico con il seguente ordine decrescente di priorità: pazienti in PS e/o ricoverati; operatori sanitari al fine di assicurare il mantenimento delle attività e pazienti ricoverati con quadri clinici gravi; pazienti in isolamento domiciliare fiduciario. | I test rapidi (qualitativi), basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG, rifacendosi al parere espresso dal CTS, non possono sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di RNA virale dai tamponi nasofaringei secondo i protocolli indicati dall'OMS. | Studio epidemiologico regionale basato su test sierologici per gli operatori sanitari del SSR (dipendenti/convenzionati), gli appartenenti ai corpi di polizia a ordinamento civile e militare, forze armate e vigili del fuoco. |
| Regione Molise | ND | ND | ND | |
| Regione Piemonte | ND | Resta garantito il diritto di tutti a sottoporsi gratuitamente alla diagnosi di infezione da SARS-COV-2 mediante tamponi molecolari oro-faringeo quando necessario per motivi di cura e tutela della salute pubblica. Tutti i cittadini hanno diritto alla diagnosi di infezione da SARS-COV-2 mediante tamponi molecolari oro-faringeo in tutti i casi in cui sia necessario a fini di diagnosi, cura e tutela della salute pubblica. Tuttavia è possibile accedere alla prestazione a pagamento. | ND | |
| Regione Puglia | In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. | I soggetti asintomatici che per ragioni di lavoro, viaggio o per motivazioni non correlate a esigenze cliniche e di salute pubblica già disciplinate dai provvedimenti nazionali e regionali, abbiano necessità di effettuare il tampone, possono rivolgersi ai laboratori di analisi privati accreditati della rete SARS-CoV-2. | ND | <p>Personale che rientrano in Puglia da altre regioni o dall'estero</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Compilare il modulo di autosegnalazione 2. Scaricare il modulo e inviarlo al proprio medico curante, se si è residenti in Puglia, oppure all'ASL della prima provincia pugliese in cui si soggiorna; 3. Conservare per un periodo di 30 giorni l'elenco dei luoghi visitati e delle persone frequentate durante il soggiorno; 4. Osservare le misure nazionali previste dal Decreto del presidente del Consiglio dei ministri del 7 agosto e dall'Ordinanza del Ministero della salute del 7 ottobre 2020; 5. Consultare sempre la scheda del Paese di interesse su ViaggiareSicuri, per verificare eventuali restrizioni all'ingresso da parte delle Autorità locali |
| Regione Sardegna | ND | ND | ND | |
| Regione Sicilia | ND | ND | ND | |
| Regione Toscana | <ul style="list-style-type: none"> - In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. - I contatti stretti di un caso clinico di COVID-19 confermato potranno fare il test molecolare al 10° giorno di quarantena. - Dopo essere risultato positivo al test sierologico (entro 48 ore dall'esito). | <ul style="list-style-type: none"> - Casi clinici sintomatici/paucisintomatici e chi ha avuto contatti a rischio tra familiari e/o residenziali sintomatici. - Operatori sanitari e residenti in strutture sanitarie, RSA o altre strutture residenziali per anziani con focolai in essere. - Chi rientra dall'estero (con risultato del test già effettuato nelle 72 ore precedenti la partenza o entro 48 ore dall'arrivo in Italia). Elenco dei Paesi non UE/Schengen sempre in aggiornato dal Ministero della Salute. | Attività diagnostica basata sul tampone naso/oro-faringeo. Il test sierologico non sostituisce il tampone. | |
| Regione Trentino-Alto Adige | ND | ND | ND | |
| Regione Umbria | <ul style="list-style-type: none"> - In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. - I contatti stretti di un caso clinico di COVID-19 confermato potranno fare il test molecolare al 10° giorno di quarantena. - Dopo essere risultato positivo al test sierologico (entro 48 ore dall'esito). | <ul style="list-style-type: none"> Con sintomi riferibili a COVID 19 nei 14 giorni antecedenti il test (vedi scheda triage); • con attuale diagnosi di COVID 19; • identificati come contatti stretti di caso COVID 19; • che rientrano da Paesi a rischio per i quali sono previste limitazioni secondo la normativa vigente alla data del triage, inclusi in specifiche elenchi. | Attività diagnostica basata sul tampone naso/oro-faringeo. Il test sierologico non sostituisce il tampone. | |
| Regione Valle-d'Aosta | In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. | Chi avesse sintomi influenzali o problemi respiratori deve contattare il numero 112 e, in caso di possibile esposizione al Coronavirus, verrà valutato dal personale sanitario e sottoposto a tampone nasale e faringeo per la diagnosi. Tutti i soggetti che negli ultimi 14 giorni sono stati nelle aree a rischio per infezione da Coronavirus non devono recarsi al Pronto Soccorso nel caso in cui si sospetti di avere contratto l'infezione, ma contattare il 112 per avere le prime informazioni su come avviare una sorveglianza attiva (monitoraggio da parte dei medici del territorio a domicilio). | I test sierologici verranno somministrati a personale sanitario e volontari, forze dell'ordine e dipendenti della grande distribuzione. Tutte quelle persone insomma che durante la fase 1 sono state più a contatto con il pubblico. Ma anche chi abita nei comuni più colpiti potrà sottoporsi allo screening gratuitamente. | I viaggiatori internazionali che presentano sintomi respiratori nelle 2 settimane dopo il rientro in Italia possono contattare il numero telefonico gratuito del Ministero della Salute 1500 per avere informazioni. |
| Regione Veneto | In presenza di sintomatologia sospetta su decisione del PLS o MMG. | Se l'alunno presenta sintomi sospetti di COVID-19 dovrà essere contattato il medico curante che valuterà se effettuare il tampone rinofaringeo | ND | Indicazioni operative per la gestione di casi e focolai di SARS-CoV-2 nelle scuole |

APPENDICE 2

Utilizzo della tecnologia di primo livello per il monitoraggio

La necessità di monitorare casi:

- sospetti in isolamento;
- intomatici/paucisintomatici (*early/milds symptomatic*) con indici respiratori non critici (saturazione 95-90% AA);
- dimessi;

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

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

- Telefono, SMS, WhatsApp, servizi *web-based* o altra messaggistica/comunicazione come via preferenziale di contatto con il paziente alternativa alla presenza fisica del paziente in studio;
- APP specifiche (APP *organizer*, *GDPR compliant*), per consentire la fruizione di modalità di richiesta valutazione/invio referti, ricette, appuntamenti o alcune specifiche in grado di registrare i principali parametri vitali (frequenza cardiaca, respiratoria, saturazione, etc.);
- VIDEO-CONSULTO per valutare le condizioni dei pazienti a domicilio, ma anche con lo specialista di riferimento (video-consulenza specialistica) facilitando l'accesso ai cittadini alla consulenza specialistica e al miglioramento della appropriatezza per la possibilità del confronto diretto con gli specialisti;
- APPLICAZIONI per gestire comunicazione con i pazienti e la fruizione di questionari di autovalutazione e automonitoraggio, anche *web-based*, più specifiche per il MMG come supporto all'orientamento nei vari percorsi di valutazione e *triage*;

- *DEVICE* per il monitoraggio di specifiche condizioni (ECG *cardialert* – *Triage Ecogx* polmonare);
- INVIO TELEMATICO di prescrizioni farmaci ed esami e certificazioni tramite *mail* e sistemi GDPR *compliant*.

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

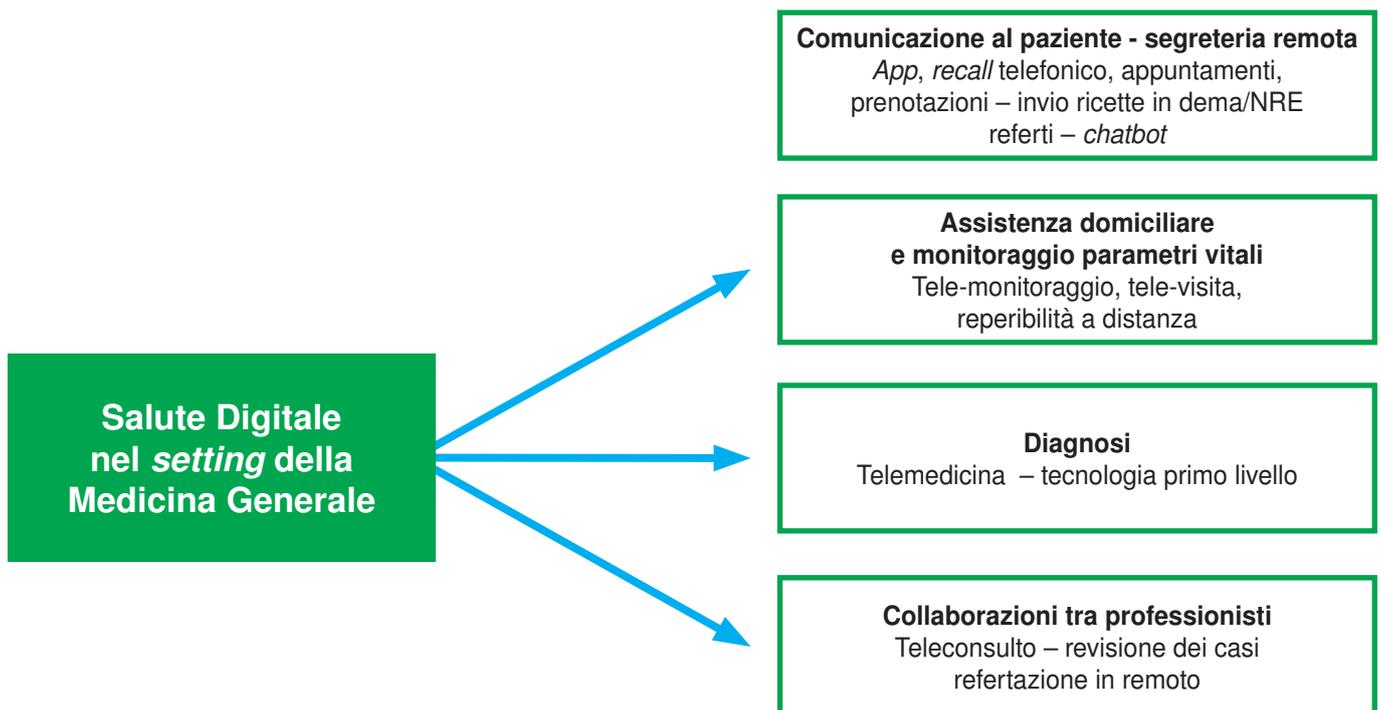
- contatti telefonici: pazienti con sintomi lievi (esordio < 4 giorni) in assenza di fattori di rischio;
- video-call/video-consulto (es. WhatsApp, Skype-Google-Meet, piattaforme dedicate, etc.): sintomi lievi esordio > 4 giorni in assenza di fattori di rischio oppure sintomi lievi esordio < 4 giorni in presenza di fattori di rischio;
- piattaforme, APP, *device* per il monitoraggio dei parametri vitali con operatore attivo/passivo:
 - saturazione;
 - pressione arteriosa;
 - temperatura corporea;
 - frequenza respiratoria;
 - *dispositive wearables*;
 - esecuzione ECG *CardioAlert* (controllo QT);
 - *triage ecogx* polmonare a domicilio (ove possibile).

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

Al fine di ottimizzare l'utilizzo dei dispositivi e rendere sostenibile il sistema potranno essere individuati appropriati livelli di intensità di monitoraggio con dispositivi consegnati direttamente al soggetto in assistenza domiciliare, i suoi familiari (operatore attivo) o con operatori dedicati a seconda della stadiazione della malattia e del contesto socio-assistenziale del soggetto che verificano ed eseguono domiciliarmente il monitoraggio (operatore passivo). Anche per gli operatori, poi, sarà opportuno rendere accessibile un servizio di *web coaching* per il supporto psicologico dello stress nelle fasi di gestione della emergenza.

L'insieme di queste modalità "avanzate", concretizza la possibilità di realizzare una disponibilità, ovvero una reperibilità a distanza anche con l'ausilio del personale di studio per

12 ore del medico, rassicura i pazienti e governa le richieste di visite, in particolare in un momento di gestione di situazioni epidemiche o di percezione di un pericolo sanitario. Rappresentano non solo uno strumento di orientamento del percorso assistenziale in grado di acquisire adeguate informazioni cliniche essenziali ed utili ad una stadiazione del caso e ad un intervento mirato, ma anche un intervento psico-sociale per visite autogestite dal paziente a rischio, realizzando un percorso di accompagnamento in una condizione di crisi epidemica come l'attuale e nel contempo di sicurezza degli operatori. Gli strumenti attivati e messi a disposizione (ITC, WEB, applicazioni, video-call, invio telematico, etc.) sviluppano e integrano le potenzialità della medicina generale, aumentandone la disponibilità, integrando la funzione del MG e della sua organizzazione all'interno del più ampio sistema delle cure configurando la medicina generale come "nodo" di prossimità per tutti i cittadini che si rivolgono allo studio medico, utile non solo nella attuale contingenza epidemiologica, ma applicabile a modelli assistenziali di gestione della cronicità.



Con la sponsorizzazione
non vincolante di

