

Ai Direttori Generali
Ai Responsabili dei Servizi Farmaceutici Territoriali
Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate

Alle Organizzazioni Sindacali dei Medici di Medicina Generale
FIMMG
SNAMI
SMI Veneto
Intesa sindacale - SIMET

Agli Ordini dei Medici Chirurghi Odontoiatri - Regione del Veneto

e p.c.
Al Direttore Generale Area Sanità e Sociale

Alla UO Cure Primarie e strutture socio-sanitarie territoriali - Regione del Veneto

Gentilissimi,
con la presente, si trasmette il Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 36 del 26.03.2021 con
oggetto: *"Emergenza COVID 19 - Gestione clinica e terapeutica nel setting domiciliare dei pazienti.
Aggiornamento del decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 3 del 12.1.2021."*

Si invitano le SS.LL. in indirizzo ad informare tutti i soggetti interessati.

Distinti saluti

Il Direttore
Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi Medici
Dott.ssa Giovanna Scroccaro

Referente
Dott.ssa Paola Deambrosis
Tel. 0412791380 - mail: paola.deambrosis@regione.veneto.it

REGIONE del VENETO

Area Sanità e Sociale

Segreteria Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 - 30123 Venezia

Tel. 041.2793412 - 3415 - 3406 fax 041-279 3468

e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

036

26 MAR. 2021

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Emergenza COVID 19 - Gestione clinica e terapeutica nel *setting* domiciliare dei pazienti. Aggiornamento del decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 3 del 12.1.2021.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce l'aggiornamento del decreto Area Sanità e Sociale n. 3 del 12.1.2021 recante: Approvazione documento "Gestione della terapia farmacologica nei pazienti con COVID-19 a domicilio". Indicazioni operative a supporto dell'attività della Medicina Generale.

IL DIRETTORE GENERALE AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTO** il proprio decreto n. 3 del 12.1.2021 contenente indicazioni a supporto dell'attività dei medici di Medicina Generale nella gestione a domicilio e nelle Residenze Sanitarie Assistenziali dei casi di COVID-19 con malattia lieve, riassunte nel documento di cui al relativo Allegato A, elaborato dal gruppo di lavoro multiprofessionale, indicato in calce, condiviso con le associazioni sindacali di categoria;
- RILEVATO** che il medesimo gruppo di lavoro ha elaborato un nuovo documento, quale aggiornamento del suddetto Allegato A, alla luce delle conoscenze scientifiche e della revisione dei documenti di indicazione terapeutica sviluppati da enti di riferimento nazionali ed internazionali, in continua evoluzione, nonché sulla esperienza maturata dai medici in questo ultimo anno di Pandemia Covid-19.

DECRETA

1. di recepire il documento "Emergenza COVID 19 - Gestione clinica e terapeutica nel *setting* domiciliare dei pazienti" **Allegato A**, parte integrante del presente atto, che sostituisce integralmente l'Allegato A del proprio decreto n. 3 del 12.1.2021 in premessa descritto, costituendone l'aggiornamento;
2. di precisare che l'**Allegato A**, parte integrante del presente documento, include anche il modulo di prescrizione denominato "Programma per ossigenoterapia domiciliare in pazienti con infezione da COVID-19", da utilizzarsi oltre che da parte dello Pneumologo, anche da parte dei medici di Medicina Generale, medici dell'USCA, medici di Continuità Assistenziale o medici del Pronto Soccorso;
3. di dare atto che in considerazione dei numerosi studi in corso, mirati a trovare o confermare nuove evidenze scientifiche, il documento in oggetto potrà essere ulteriormente aggiornato, considerando l'evoluzione del quadro epidemiologico e il *setting* di cura;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



l. 16 di Luciano Flor



Emergenza COVID 19
Gestione clinica e terapeutica nel *setting* domiciliare dei pazienti
(v.2.0 del 19.03.2021)

*Il presente documento viene redatto quale aggiornamento dell'Allegato A al DDG n. 3 del 12.01.2021 di
"Gestione della terapia farmacologica nei pazienti con COVID-19 a domicilio"*

OBIETTIVO

Allo stato attuale mancano solide evidenze che permettano di costruire linee guida o raccomandazioni basate unicamente sulle evidenze scientifiche, nel trattamento del paziente affetto da Covid-19 a domicilio.

Pur in tale contesto, i medici di famiglia, della continuità assistenziale e delle USCA curano i pazienti a domicilio, basandosi sulle evidenze disponibili, sui documenti redatti da enti di riferimento nazionali ed internazionali, sulla esperienza maturata in questo ultimo anno di Pandemia Covid-19 e sulla conoscenza del paziente.

L'obiettivo di questo documento è definire un indirizzo generale sulla gestione clinica e farmacologica in ambito domiciliare e nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) dei casi di Covid-19 possibili, probabili o confermati secondo le vigenti definizioni di caso e con malattia lieve-moderata.

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica	Tampone positivo per SARS-CoV-2/diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, completa assenza di sintomi.
Malattia lieve	Paziente positivo, lieve sintomatologia (sintomi simil-influenzali, febbre ($>38^{\circ}\text{C}$), tosse, anosmia/ageusia, malessere, cefalea, mialgia). Assenza di dispnea/tachipnea e alterazioni radiologiche, nessun fattore di rischio, MEWS* <2 .
Malattia moderata	$\text{SpO}_2 > 92\%$ ed evidenza clinica o radiologica di polmonite. (Per pazienti con BPCO/ malattie polmonari croniche $\text{SpO}_2 > 88\%$), $2 > \text{MEWS}^* < 5$.
Malattia grave	$\text{SpO}_2 \leq 92\%$, (pazienti con BPCO/ malattie polmonari croniche $\text{SpO}_2 \leq 88\%$) frequenza respiratoria > 30 atti/min (adulto), dispnea a riposo o dispnea in seguito a sforzo lieve, difficoltà nell'eloquio (test del cammino o della sedia con $\text{SpO}_2 < 90\%$) $\text{MEWS}^* \geq 5$.
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico e/o insufficienza multiorgano.

Tabella 1. Classificazione dello stadio della patologia Covid-19 in relazione alle caratteristiche cliniche dei pazienti

* Modified Early Warning Score

Ci sono numerosi studi in corso, finalizzati a trovare o confermare nuove evidenze scientifiche; il documento potrà quindi essere aggiornato di conseguenza, considerando l'evoluzione del quadro epidemiologico e il *setting* di cura.



CONSIDERAZIONI GENERALI PER LA GESTIONE CLINICA E TERAPEUTICA NEL SETTING DOMICILIARE DEI PAZIENTI

Presa in carico del paziente domiciliare

La conoscenza della storia clinica personale del paziente, la rilevazione di sintomi e segni, il monitoraggio di parametri strumentali, l'esecuzione di esami di laboratorio e di diagnostica per immagini quando indicati, rappresentano gli elementi fondamentali sui quali basare la valutazione dell'evoluzione clinica nei pazienti con Covid-19 in cura domiciliare.

La valutazione multidimensionale tipica delle Cure Primarie inserisce nel processo decisionale la costante valutazione dell'ambiente domestico e familiare, delle risorse a disposizione per fornire assistenza e cura, del grado di resilienza, con l'obiettivo di garantire la sicurezza sia del paziente isolato che delle persone conviventi.

In pazienti fragili con malattie in fase avanzata, che desiderano continuare l'assistenza domiciliare anche in caso di quadro clinico grave, va considerata l'attivazione della Rete locale di Cure Palliative sia in attività di consulenza che di presa in carico.

Monitoraggio clinico e accertamenti strumentali

Nell'ambito della gestione domiciliare dei pazienti con Covid-19, la sorveglianza viene garantita dal MMG, anche con la collaborazione delle USCA, attraverso un monitoraggio giornaliero della situazione clinica del paziente sintomatico, sino alla risoluzione del quadro clinico o all'eventuale ricovero (DGR n. 1523 del 10.11.2020).

In funzione dell'organizzazione aziendale, potranno essere attivati gli infermieri delle Cure Domiciliari (ADI) in stretto coordinamento con il MMG e l'eventuale USCA in supporto.

I Medici di Medicina Generale (MMG), grazie alla conoscenza diretta della propria popolazione di assistiti, rivestono quindi un ruolo importante nell'avvio di eventuali terapie necessarie per il trattamento dei pazienti sintomatici in caso di infezione da Covid-19. La terapia farmacologica necessita di un attento monitoraggio in considerazione del quadro clinico del paziente, nonché dell'evoluzione della malattia.

Nell'avvio della terapia farmacologica, il MMG potrà avvalersi della collaborazione di Medici Specialisti, in particolare di Infettivologo, Pneumologo o Geriatra. A tal riguardo è opportuno che le Aziende Sanitarie, sulla base della propria organizzazione, attivino percorsi di Telemedicina (es. Teleconsulto) che permettano un collegamento tempestivo tra Specialisti di riferimento, allo scopo individuati, ed i Medici sul territorio per garantire una gestione integrata delle cure domiciliari dei pazienti affetti da Covid-19.

Qualora siano necessarie indagini di laboratorio, il personale dell'USCA e/o dell'ADI provvederà a garantire il prelievo a domicilio. Le stesse USCA inoltre, ai sensi della DGR n.782/2020 e della DGR n.1103/2020, sono dotate di strumentazioni portatili (quali gli ECG) e pertanto potranno garantire l'esecuzione delle analisi richieste direttamente al domicilio del paziente. Nel caso in cui siano necessarie indagini radiologiche o altre indagini strumentali, ogni Azienda ULSS è tenuta, in base alla propria organizzazione aziendale, a garantire un percorso dedicato per i pazienti Covid-19.



FASI DI EVOLUZIONE DELLA MALATTIA

Stadio 1, la fase iniziale dell'infezione: vi è un periodo di incubazione che può essere associato a sintomi lievi e non specifici, come, malessere, febbre e tosse secca.

In questo stadio, il virus SARS-CoV-2 colonizza specificatamente le vie aeree dell'ospite legandosi all'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e si moltiplica.

L'enzima ACE2 è coinvolto nella regolazione della pressione sanguigna e si trova sulle cellule dell'epitelio dove ha un ruolo protettivo rispetto ai danni causati da infezioni ed infiammazioni a livello polmonare. Tale azione viene inibita dal legame del virus con l'enzima.

Questa fase virale della malattia nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente a domicilio senza ricovero del paziente.

Stadio 2, la fase intermedia: in taluni casi vi è l'evoluzione nella seconda fase della malattia polmonare accertata, che è caratterizzata dalla moltiplicazione, dal conseguente aumento della carica virale e dall'infiammazione localizzata a livello polmonare che si traducono in tosse, febbre e alterazioni respiratorie, come polmonite interstiziale molto spesso bilaterale.

In questa fase, il paziente deve essere monitorato attentamente poiché le manifestazioni infiammatorie polmonari possono essere inizialmente di moderata entità e progressivamente evolversi in instabilità clinica con insufficienza respiratoria.

In questa fase, la maggior parte dei pazienti Covid-19 deve essere inviata in ospedale per un attento approfondimento diagnostico, osservazione ed eventuale ricovero. Lo stadio II della malattia dovrebbe essere suddiviso nello stadio IIa (senza ipossia) e lo stadio IIb (con ipossia).

Stadio 3, la fase avanzata: una minoranza dei pazienti Covid-19 entra nello stadio più avanzato dell'infezione. Lo stadio 3 si manifesta come sindrome da "iper-infiammazione" sistemica extrapolmonare o "tempesta citochinica". In questa fase, i *marker* di infiammazione sistemica sono elevati. L'infezione da Covid-19 determina una diminuzione della conta dei linfociti T *helper*, soppressori e regolatori. Questa è la fase più critica dove si registra un interessamento sistemico degli organi causando anche shock, vasoplegia, insufficienza respiratoria, miocardite e collasso cardiopolmonare.

Il ruolo della coagulazione sistemica è rilevante e la reazione infiammatoria e trombotica scatenata dall'infezione è l'elemento costitutivo dell'ultimo stadio nell'evoluzione del Covid-19.

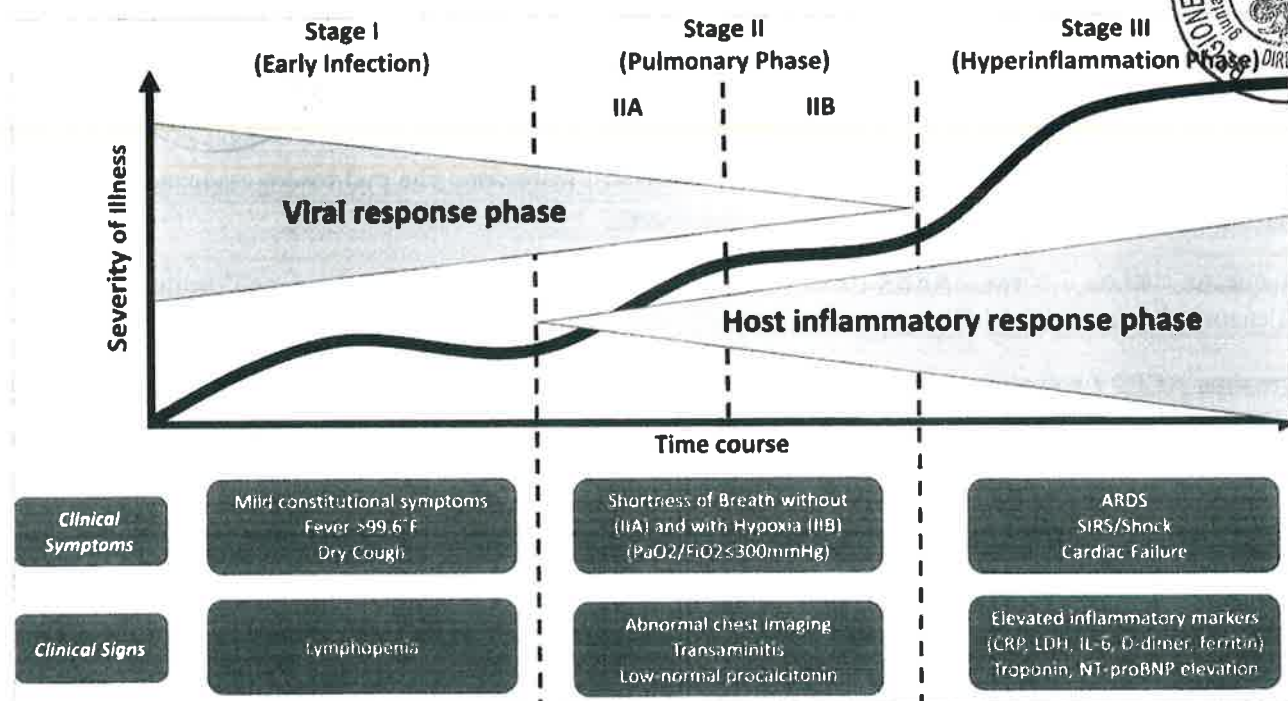


Figura 1 – Classificazione degli stati patologici COVID-19 e potenziali bersagli terapeutici. Siddiqi e Mehra, *J Heart Lung Transplant.* 2020 May; 39(5): 405–407

Gestione clinica e terapeutica dei pazienti affetti da Covid-19

Nei pazienti **asintomatici** non è indicata alcuna terapia.

La valutazione clinica ed il monitoraggio dei pazienti **sintomatici** sono presentati di seguito distinti in: “Valutazione iniziale del paziente: monitoraggio clinico” e “Valutazione del paziente con malattia moderata o sintomatologia in peggioramento”.

VALUTAZIONE INIZIALE DEL PAZIENTE: MONITORAGGIO CLINICO

Fattori di rischio per peggioramento

- BMI ≥ 85esimo percentile per età e genere (12-17 anni);
- BMI ≥ 35 Kg/m² (> 17 anni);
- Dialisi peritoneale o emodialisi;
- Diabete mellito non controllato o con complicanze croniche;
- Immunodeficienza primitiva e secondaria;
- Anemia falciforme;
- Malattie cardiache congenite o acquisite;
- Malattia del neurosviluppo;
- Dipendenza da dispositivo tecnologico;
- Asma, BPCO–o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo;
- Malattia cardio-cerebrovascolare;
- Età maggiore di 65 anni.



Modified Early Warning Score (MEWS)

Cognome:

Nome:

Data di nascita:

Luogo di nascita:

Età:

	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		
<u>Comorbidità:</u>							<u>Totale:</u>	

SATURAZIONE O₂

I pazienti **sintomatici** devono essere forniti di saturimetro a domicilio.

Necessità di ricovero/ospedalizzazione per valutazione in PS

Valutare:

- Presenza di ipossiemia moderata ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg in aria ambiente o $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ in aria ambiente);
- Dispnea a riposo o dispnea per sforzi lievi (es. difficoltà nell'eloquio);
- Riduzione della SpO_2 al di sotto del 90% in aria ambiente durante il test del cammino;
- Punteggio del MEWS > 5;
- Alterazioni dello stato del sensorio (es. confusione, cambio nel comportamento) e/o altri segni o sintomi di ipo-perfusione e/o ipossia (es. ipotensione, anuria, cianosi, sindrome coronarica acuta, sincope ripetuta);
- Occorre porre particolare attenzione in pazienti con BPCO o pazienti con gravi patologie restrittive polmonari.

PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI-COMPORTAMENTALI

- Non modificare terapie croniche in atto per altre patologie per il rischio di aggravamento delle condizioni preesistenti;
- Idratazione per via orale (se non controindicazioni);
- Adeguata alimentazione;
- *Paracetamolo o FANS (trattamento della febbre): vedi riquadro dedicato;*
- Sedativi per la tosse (al bisogno);
- Consigliare in caso di tosse e dispnea l'auto-pronazione;
- Non prescrivere terapie per via aerosol (a meno che il paziente non sia già in terapia per patologia concomitante);



- In caso di diarrea evitare trattamenti che riducano la motilità intestinale;
- Consigliare astensione dal fumo;
- *Terapia eparinica: vedi riquadro dedicato;*
- *Si ricorda che non ci sono evidenze secondo cui i pazienti affetti da COVID-19 hanno un rischio aumentato di sovrainfezioni batteriche e pertanto, in caso di positività del tampone per SARS-CoV-2, l'utilizzo di antibioticoterapia con la sola motivazione della comparsa di febbre è fortemente sconsigliato: vedi riquadro dedicato.*

ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

In caso di febbre > 38°C o dolori articolari o muscolari (a meno di specifiche controindicazioni all'uso) è possibile somministrare paracetamolo (fino a 3 gr/die, divisi in 3 dosi, ad almeno 6 ore di distanza) o FANS.

Sintesi dell'evidenza: Secondo alcuni autori, i FANS sarebbero da preferire al paracetamolo per la loro maggiore azione antinfiammatoria, ma non esistono chiare dimostrazioni in proposito, a fronte di studi, seppure di qualità metodologica limitata, che evidenziano invece un aumento del numero di complicanze associate alla polmonite in caso di uso concomitante dei FANS.

Considerazioni particolari: Il MMG deve considerare il fatto che i FANS sono gravati da effetti collaterali, soprattutto nefrotossicità nei pazienti anziani con febbre e disidratazione.

Dosaggio: standard a seconda della molecola.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)

L'utilizzo di eparine a basso peso molecolare allo scopo di prevenire eventi trombo-embolici può essere considerato in presenza di fattori di rischio come l'obesità, le neoplasie in fase attiva, pregressi eventi trombo-embolici, condizioni favorevoli l'ipercoagulabilità, ridotta mobilitazione, gravidanza, terapia estroprogestinica, cateteri venosi centrali, recenti interventi chirurgici etc... .

Sintesi dell'evidenza: l'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta allettato o con ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida in assenza di controindicazioni. Ciò si applica, in presenza delle suddette caratteristiche, sia a pazienti ricoverati, sia a pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito delle case di riposo o RSA.

Con riferimento specifico al paziente affetto da COVID-19, pur in mancanza di letteratura specifica a supporto della profilassi antitrombotica, le EBPM possono trovare impiego nel paziente che presenti fattori predisponenti. In questi pazienti, l'EBPM dovrà essere usata a dose profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso secondo le indicazioni registrate. La profilassi antitrombotica andrebbe proseguita sino alla completa scomparsa della sintomatologia clinica e ripresa funzionale del soggetto.

Considerazioni particolari: la profilassi antitrombotica deve essere evitata in tutti quei pazienti che abbiano un alto rischio di sanguinamento e/o cadute a terra. Nel caso in cui il paziente assuma già un anticoagulante orale (AVK o NAO) questa terapia va proseguita senza aggiunta di ulteriori farmaci anticoagulanti.

Dosaggio: le dosi consigliate per l'uso profilattico nelle indicazioni registrate, dipendono dal farmaco scelto e dalle caratteristiche del paziente, come indicato nella scheda del farmaco (es. *enoxaparina* 4000 UI/die). Le EBPM, negli usi autorizzati, possono essere prescritte a carico del SSN dal MMG o dallo specialista e vengono rese disponibili nel territorio in Distribuzione per Conto (DPC) attraverso le farmacie pubbliche e private convenzionate.



ACIDO ACETILSALICILICO

La prevenzione dell'attività trombogenica delle piastrine mediante acido acetilsalicilico potrebbe prevenire l'aggravamento dei pazienti Covid-19. Il trattamento con acido acetilsalicilico in profilassi può essere considerato nei pazienti Covid-19, salvo specifiche controindicazioni e/o concomitante somministrazione di farmaci anticoagulanti.

Sintesi dell'evidenza: ad oggi sono stati condotti solo alcuni studi osservazionali che parrebbero suggerire un'efficacia dell'acido acetilsalicilico nel ridurre le complicanze trombotiche correlate all'infezione da SARS-CoV-2. Studi randomizzati controllati sono in corso per valutare una eventuale efficacia sulla progressione di malattia verso la forma severa.

Dosaggio: la dose di acido acetilsalicilico prevista è di 100 mg al giorno in singola somministrazione orale in formulazione non gastroprotetta. Il timing del trattamento e la durata non sono, ad oggi, definiti, ma appare ragionevole l'assunzione durante il periodo di infiammazione.

OSSIGENOTERAPIA

In Regione Veneto, con Decreto del Direttore Generale Area e Sanità Sociale n.113 del 26.9.2013 è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) per l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine (ODLT) nel paziente adulto, individuando in particolare lo Pneumologo come unico specialista abilitato alla prescrizione della ODLT attraverso un modulo di prescrizione definito.

Per la durata dell'emergenza sanitaria, nel caso di gestione domiciliare/RSA di pazienti affetti da COVID-19 che non necessitano di ricovero ospedaliero, è stato attivato un percorso specifico di ossigenoterapia domiciliare, consentendo al MMG, al medico dell'USCA, al medico di Continuità Assistenziale o al medico del Pronto Soccorso, di rilasciare una prescrizione transitoria di ossigenoterapia domiciliare della durata massima di 60 giorni, compilando il modulo specifico (Indicazione all'ossigenoterapia: SpO₂ a riposo ≤ 92%) allegato in calce al presente documento.

Qualora la richiesta di attivazione dell'ossigenoterapia domiciliare sia effettuata dal medico dell'USCA, questa deve in ogni caso essere comunicata tempestivamente al MMG del paziente.

I moduli previsti, debitamente compilati dal medico delle USCA o dal MMG, saranno gestiti secondo i percorsi organizzativi già definiti da ciascuna Azienda sanitaria, per la successiva attivazione del servizio di ossigenoterapia domiciliare

Per tutti i casi sopra descritti, posto che la validità massima della prescrizione transitoria è di 60 giorni, qualora sussista successivamente la necessità di proseguire la terapia con ossigeno, il paziente dovrà essere preso in carico dalla Pneumologia di riferimento dell'Azienda ULSS di residenza dell'assistito, nel rispetto del soprarichiamato PDT regionale.

Al fine di garantire una tempestiva attivazione dell'ossigenoterapia domiciliare, le Aziende Sanitarie provvedono ad integrare i contratti in essere relativi alla fornitura di OTD, prevedendo l'attivazione del Servizio di pronta fornitura a domicilio di Ossigenoterapia (entro 12 ore dalla richiesta) attivo 7 giorni su 7, includendo, laddove non già previsto, tutte le tipologie di fornitura di ossigeno (ossigeno liquido e concentratori; ossigeno gassoso in emergenza e per brevi periodi), sulla base delle necessità e della propria organizzazione territoriale.

Rimane valida, per le situazioni di urgenza, la possibilità di prescrizione dell'ossigeno gassoso disponibile in farmacia (se viene prescritto 1-2 L/ minuto, una bombola di ossigeno da 3000 L dura mediamente 2 giorni).



TERAPIA CON ANTICORPI MONOCLONALI

Ad oggi AIFA ha definito le condizioni di impiego degli anticorpi monoclonali bamlanivimab, con Determina DG n. 274/2021 del 6/02/2021 e bamlanivimab-etesevimab, con Determina DG n. 318/2021 del 17/03/2021; a breve sarà inoltre disponibile anche l'associazione di anticorpi monoclonali casirivimab-imdevimab (già approvata da FDA).

Per il dettaglio dei criteri di eleggibilità ed il processo di segnalazione agli ambulatori competenti è stato adottato uno specifico documento regionale (trasmesso con Nota del Direttore Generale Area Sanità e Sociale prot. n. 117057 del 12.3.2021) che affida tra l'altro, al MMG il compito di identificare precocemente i pazienti entro 10 giorni dall'esordio dei sintomi, utilizzando i criteri di selezione stabiliti da AIFA, e di riferirli ai Centri di infusione allo scopo dedicati.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIA MODERATA O SINTOMATOLOGIA IN PEGGIORAMENTO (DOPO ALMENO 3 GIORNI)

Monitoraggio Clinico

Riconsiderare la necessità di ospedalizzazione (vedi riquadro dedicato superiore).

Accertamenti strumentali

A giudizio del MMG sulla base del quadro clinico, delle comorbidità e dei percorsi predisposti da ciascuna realtà territoriale considerare l'effettuazione di:

- Emocromo con formula, funzionalità epatica e renale, coagulazione, D-Dimero, PCR;
- Indagini radiologiche (ecografia, radiografia).

Terapie farmacologiche

- Proseguire terapia eparinica (vedi riquadro superiore per le indicazioni);
- Valutare terapia steroidea (vedi riquadro dedicato);
- Valutare terapia antibiotica (solo nel sospetto di sovrainfezione batterica, vedi riquadro dedicato).

CORTICOSTEROIDI

L'utilizzo di steroidi come terapia domiciliare si può considerare nelle fasi più evolute della malattia, in particolare se c'è un sospetto di coinvolgimento polmonare (riduzione della saturazione, segni obiettivi o esami strumentali compatibili con polmonite interstiziale), o in caso di persistenza (o ricomparsa) della sintomatologia febbrile ad almeno 5-7 gg dall'esordio della malattia.

Sintesi dell'evidenza: ad oggi, i corticosteroidi, in particolare il *desametasone*, hanno dimostrato un evidente beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità nei pazienti ospedalizzati con malattia grave in ossigenoterapia o ventilati. Esperienze aneddotiche suggeriscono l'utilità dei corticosteroidi anche nelle fasi più precoci della malattia, sfruttandone le proprietà antinfiammatorie. Tuttavia, studi recenti documentano come l'utilizzo di steroidi nelle fasi iniziali di malattia potrebbe rallentare la clearance di SARS-CoV-2.

Considerazioni particolari: l'utilizzo è sconsigliato nelle fasi precoci di malattia.



Dosaggio: il dosaggio raccomandato per il *desametasone* negli adulti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni.

Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti, in particolare, le linee-guida IDSA e l'AR-CHMP suggeriscono: *metilprednisolone* 32 mg, *prednisone*: 40 mg, *idrocortisone*: 160 mg (per le specificità del singolo principio attivo è sempre opportuno riferirsi alle rispettive schede tecniche).

ANTIBIOTICI

L'utilizzo routinario di antibiotici nel paziente a domicilio o nelle RSA non è consigliato. È pertanto necessario riservare l'uso degli antibiotici solo ai casi di fondato sospetto di contestuale infezione batterica (tosse con escreato purulento, dolore puntorio all'inspirazione, addensamenti polmonari clinicamente sospetti o documentati radiologicamente, esami ematochimici compatibili). Si noti che la ricomparsa della sintomatologia febbrile è spesso da imputarsi all'andamento bifasico dell'infezione da SARS-CoV-2 e non deve necessariamente essere imputata ad una sovrainfezione batterica.

Sintesi dell'evidenza: non ci sono dati sulle co-infezioni batteriche o virali nei pazienti COVID-19 lieve/modesto che non richiede ospedalizzazione. In una recente revisione sistematica della letteratura, solo il 7% dei pazienti ricoverati con COVID-19 ha avuto una co-infezione batterica (inclusendo sia i casi ad acquisizione comunitaria che ospedaliera), con percentuale più elevata nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva (14%) vs quelli in degenza ordinaria (4%). Vi sono forti evidenze che l'utilizzo inappropriato di antibiotici determini la colonizzazione del paziente da parte di batteri con resistenza che potrebbero essere responsabili di infezioni da batteri multiresistenti (MDR).

Dosaggi e molecole consigliate:

- *Amoxicillina/clavulanato* alla dose di 875/125 mg ogni 8h per os per 5 giorni;
- Nei soggetti allergici alle penicilline potrà essere utilizzata in alternativa la *doxiciclina* per via orale alla dose di 100 mg ogni 12h o *claritromicina* alla dose di 500mg ogni 12h per 5 giorni;
- Inoltre, sempre in caso di allergia alle penicilline, è possibile utilizzare come alternativa, dopo attenta valutazione clinica, *levofloxacina* alla dose di 750mg ogni 24h per 5 giorni; si ricorda di utilizzare con cautela la levofloxacina negli anziani, nei pazienti con compromissione renale e trapiantati per maggiore rischio di tendinite e rottura del tendine. **EVITARE l'uso concomitante di corticosteroidi poiché la co-somministrazione potrebbe esacerbare la tendinite o la rottura del tendine indotta da fluorochinoloni tenendo presente l'aumentato rischio di effetti avversi;**
- Nel caso di pazienti non in grado di assumere la terapia per via orale si consiglia l'utilizzo di ceftriaxone 2 gr intramuscolo/ev die per 5 giorni.

Considerazioni particolari:

- Nei casi di mancata risposta ai trattamenti o nel caso in cui ci sia un elevato sospetto di infezione da *Stafilococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, potrà essere necessario il ricorso ad antibiotici più mirati che andranno in tal caso prescritti dallo specialista infettivologo. È necessario che le Aziende sanitarie facilitino una tempestiva consulenza specialistica nelle RSA avvalendosi se applicabile, di percorsi di teleconsulto (teleconsulenza);
- *Azitromicina:* la mancanza di un solido rationale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'*azitromicina*, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'*idrossiclorochina*, per il trattamento delle polmoniti da SARS-CoV-2. L'uso dell'*azitromicina* per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati. Gli usi non previsti dalle



indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN;

- Qualora si renda necessaria la somministrazione di un farmaco classificato in H-OSP (ovvero un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa e utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile) per pazienti assistiti **a domicilio o nelle RSA**, le Aziende ULSS ne garantiscono la fornitura e la somministrazione, nel rispetto del percorso individuato con il decreto n. 84/2015, che vede una forte integrazione tra MMG e Medici Specialisti ospedalieri.

Il farmaco H-OSP può essere prescritto solo dopo consulenza dello specialista ospedaliero di riferimento: le indicazioni della motivazione e i riferimenti dello specialista consultato dovranno essere riportate nella richiesta di approvvigionamento del farmaco presso la Farmacia ospedaliera di riferimento.

A questo proposito le Aziende Sanitarie, sulla base della propria organizzazione, dovranno attivare percorsi di Telemedicina (es. Teleconsulto) che permettano un collegamento tempestivo tra Specialisti di riferimento, allo scopo individuati, ed i Medici sul territorio per garantire una gestione integrata delle cure domiciliari dei pazienti affetti da COVID-19.

Il **MMG** dovrà, in caso di somministrazione di farmaco H-OSP in paziente a domicilio, attivare le USCA e il distretto per l'attivazione di un **programma di presa in carico continuativa specifico per il paziente con COVID-19**, limitatamente al periodo durante il quale è necessaria la somministrazione del farmaco e garantire la disponibilità telefonica, relativamente alla somministrazione del farmaco.

Il MMG, in caso di somministrazione di farmaci H-OSP a domicilio del paziente o nelle RSA, anche per il tramite del medico dell'USCA, dovrà:

- ✓ acquisire il consenso informato alla somministrazione del farmaco, da parte del paziente o del legale rappresentante;
- ✓ effettuare accurata anamnesi ed essere presente alle prime somministrazioni del farmaco per escludere il rischio di reazioni di ipersensibilità;
- ✓ monitorare il percorso terapeutico, incluse le eventuali reazioni avverse e, in collaborazione con lo specialista ospedaliero, definire le eventuali variazioni terapeutiche.

VITAMINA D

L'uso di nutraceutici ed integratori a base di Vitamina D, sono indicati nella normale pratica clinica, nelle fasce di pazienti in cui ne è evidenziata la carenza.

Sintesi dell'evidenza: Non esistono evidenze di efficacia, ma alcuni studi clinici ne suggeriscono l'impiego.

FARMACI ATTUALMENTE NON CONSIGLIATI

IDROSSICLOROCHINA E CLOROCHINA

L'utilizzo di idrossiclorochina e clorochina, allo stato attuale, non è consigliato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.

Sintesi dell'evidenza: la maggior parte delle evidenze sono state prodotte nel *setting* ospedaliero, mentre i dati di utilizzo nei pazienti a domicilio di bassa gravità nelle fasi iniziali della malattia sono ancora limitati, ma non sembrano suggerire risultati di efficacia. In termini di sicurezza, i dati degli studi clinici randomizzati, ancorché limitati nei soggetti con malattia non avanzata, non sembrano confermare il maggior



rischio di gravi tossicità, soprattutto cardiologiche, riscontrate in alcuni studi osservazionali e in nessun caso si è evidenziato un eccesso di mortalità.

Considerazioni particolari: l'utilizzo sistematico di *idrossiclorochina* è attualmente consentito solo nell'ambito di studi clinici approvati ai sensi del D.L. del 8.4.2020 n. 23, convertito in L. del 5.6.2020, n.40, dal Comitato etico unico nazionale dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, acquisita la prevista valutazione preliminare sul protocollo di studio da parte della Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) di AIFA.

Come recentemente confermato dall'ordinanza del Consiglio di Stato n.7097/2020 del 10.12.2020, resta consentita ai medici la possibilità di prescrizione *off label*, sotto propria responsabilità, con acquisizione del consenso informato da parte del singolo paziente, come previsto dall'art.3 comma 2 della L. n.94/1998, con oneri a carico del paziente perché al di fuori delle previsioni della Legge 648/1996.

Il medico prescrittore potrà quindi in tal senso procedere, valutando caso per caso il rapporto rischio/beneficio, e considerando in particolare:

- le patologie associate: si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori), insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici;
- le associazioni farmacologiche: in particolare l'associazione a farmaci che allungano il QT.;
- l'anamnesi di favismo (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito.

Il Medico quindi, potrà prescrivere, sotto sua precisa responsabilità e dietro stretto suo controllo, all'interno di una valutazione clinica complessiva e di una gestione integrata di tutte le terapie prescritte, atta a prevenire l'insorgenza di possibili effetti collaterali.

FARMACI ANTIVIRALI

L'utilizzo di *lopinavir/ritonavir* o *darunavir/ritonavir* o *cobicistat* non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.

Sintesi dell'evidenza: ad oggi gli studi clinici pubblicati non supportano alcuna efficacia di queste terapie.



FARMACI IN STUDIO

Ad oggi sono 66 le sperimentazioni in corso approvate da AIFA per la terapia di SARS-CoV-2. Di esse circa 10 studi stanno valutando l'efficacia di interventi farmacologici potenzialmente utili per la gestione domiciliare. I seguenti farmaci in particolare sono in fase di studio:

_ *Colchicina* (antinfiammatorio), a scopo prevalentemente antiinfiammatorio per prevenire il danno da coagulopatia;

_ *Edoxaban* (anticoagulante), a scopo preventivo del danno da coagulopatia;

_ *ABX464* (antivirale), a scopo di ridurre l'evoluzione clinica verso la malattia severa;

_ *Ivermectina* (antiparassitario), a scopo di ridurre la carica virale e prevenire l'evoluzione clinica verso la forma severa;

_ *Favipiravir* (antivirale), a scopo di favorire la clearance virale e prevenire l'evoluzione clinica verso la forma severa;

_ *Raloxifene* (modulatore dell'attività estrogenica), a scopo di favorire la clearance virale e prevenire l'evoluzione clinica verso la forma severa;

_ *AZD7442* (combinazione di due anticorpi monoclonali), a scopo di prevenire l'evoluzione della malattia e limitare le complicanze.

FARMACOVIGILANZA: SEGNALE DELLE REAZIONI AVVERSE

Anche nell'ambito della gestione dei pazienti non ospedalizzati affetti da COVID-19, si richiama l'importanza della segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Azienda ULSS di riferimento. In alternativa è possibile inserire la segnalazione direttamente online sul sito VigiFarmaco seguendo la procedura guidata.

Link utili:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

<https://www.vigifarmaco.it/>



PROGRAMMA PER OSSIGENOTERAPIA DOMICILIARE IN PAZIENTI CON INFEZIONE DA COVID-19

da inviare al Centro di riferimento della AULSS di residenza del paziente per validazione e attivazione

Cognome	Nome	Nato il
_____	_____	_____
CF	Indirizzo (via, numero)	(città/CAP)
_____	_____	_____
Tel.	Cell.	Esenzione
_____	_____	_____
Distretto Sanitario di appartenenza	MMG	Recapito MMG
_____	_____	_____
Familiare o altro contatto	Recapito telefonico	
_____	_____	
Prescrittore	Centro Prescrittore (se pertinente)	Telefono
_____	_____	_____

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA TRANSITORIA SECONDARIA A INFEZIONE DA COVID-19

Valutazione

SpO ₂ a riposo da sveglio	
SpO ₂ durante camminata	

Prescrizione

Flusso prescritto	Litro / minuto	Ore / die
A riposo da sveglio		
Durante camminata		
Durante il sonno		



Data _____

Nota bene

Indicazione all'ossigenoterapia: SpO_2 a riposo $\leq 92\%$

Scelta del flusso di O_2 supplementare:

- A riposo da sveglia: $\text{SpO}_2 \leq 92\%$: 1-2L/min (fino a $\text{SpO}_2 > 92\%$)
- Durante camminata: aggiungere 2L/min rispetto al flusso a riposo da sveglia;
- Durante il sonno: aggiungere 1L/min rispetto al flusso a riposo da sveglia.

Modalità d'erogazione

Concentratore fisso/mobile (specificare) _____

Altro _____ per le seguenti motivazioni

Interfaccia

€ Cannule Nasali € Maschera facciale € cannula tracheostomica

Data prossimo controllo: entro:

Il medico

Data _____

Timbro e firma



GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL DOCUMENTO

Dott. Maurizio Cancian – Medico di Medicina Generale – Azienda ULSS2 Marca trevigiana; Dott.ssa Elena Carrara - UOC Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; Dott.ssa Anna Maria Cattelan - Direttore UOC Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedale – Università di Padova; Dott. Vito Cianci - Direttore UOC Accettazione e Pronto Soccorso, Azienda Ospedale – Università di Padova; Dott.ssa Paola Deambrosis - Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici; Dott.ssa Maria Cristina Ghiotto - U.O. Cure Primarie e Strutture Socio-sanitarie territoriali - Regione del Veneto; Prof. Roberto Leone - Farmacologo, Università di Verona; Dott.ssa Giovanna Scroccaro – Direttore Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici; Prof.ssa Evelina Tacconelli - Direttore UOC Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; Prof. Andrea Vianello - Direttore UOC Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedale – Università di Padova; Dott. Lucio Zanon – Medico di Medicina Generale – Azienda ULSS 6 Euganea.



BIBLIOGRAFIA

1. Accademia di medicina di Torino “*Vitamina D nella prevenzione e nel trattamento del COVID-19: nuove evidenze (3 dicembre 2020)*”.
Link: <https://www.accademiadimedicina.unito.it/attivita/altro/317-vitamina-d-nella-prevenzione-e-nel-trattamento-del-covid-19-nuove-evidenze.html>
2. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Age.na.s) *Criteri di appropriatezza per i setting assistenziali di gestione dei pazienti affetti da COVID-19*. Link: <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/1837-criteri-di-appropriatezza-per-i-setting-assistenziali-di-gestione-dei-pazienti-affetti-da-covid-19>
3. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. *Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19 ?* Drugs. 2020 Sep;80(14):1383-1396. doi: 10.1007/s40265-020-01365-1. PMID: 32705604; PMCID: PMC7376326.
4. Circolare del Ministero della Salute recante “*Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2*” del 30.11.2020.
5. Giannini S. et al., “*Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study*” Nutrients . 2021 Jan 14;13(1):219. doi: 10.3390/nu13010219.
6. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. “*Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis*”. J Infect. 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7255350.
Link: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77456&parte=1%20&serie=null> ;
7. Marietta M. et al., “*COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET)*”. Blood Transfus . 2020 May;18(3):167-169. doi: 10.2450/2020.0083-20. Epub 2020 Apr 8.
8. Mussini C. et al., “*Therapeutic strategies for severe COVID-19: a position paper from the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT)*”. Clin Microbiol Infect . 2021 Mar;27(3):389-395. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.011. Epub 2021 Jan 18.
9. NICE guideline: “*Pneumonia (community acquired): antimicrobial prescribing*”. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138/resources/pneumonia-communityacquired-antimicrobial-prescribing-pdf-66141726069445>
10. Patrono, C., Baigent, C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 16, 675–686 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0225-y>
11. Perico N (2020) “*A recurrent question from a primary care physician: How should I treat my COVID-19 patients at home?*”. Clin Med Invest 5 DOI: 10.15761/CMI.1000207.
12. Scheda AIFA “*Principi di gestione dei casi COVID-19 nel setting domiciliare*”; Link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/SOC_territoriale_09.12.2020.pdf/0f4896f4-1eac-32e2-bc26-5f5d279492b4;



13. Scheda AIFA Corticosteroidi aggiornata al 06.10.2020. Link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc;
14. Scheda AIFA Idrossiclorochina aggiornata al 22.12.2020; Link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina+update04_25.11.2020.pdf/f6789159-c43a-62b9-e231-f5e844d62393
15. Scheda AIFA Lopinavir/ritonavir aggiornata al 17.7.2020; Link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/lopinavir_ritonavir_17.07.2020.pdf/ab9e07d8-585b-6eda-0007-a8f3d1e175c4.
16. Scheda AIFA sulle EBPM aggiornata al 24.11.2020 Link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_update_01_24.11.2020.pdf/e6188538-9478-9625-55e3-8dcc5dae02c6;
17. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, Berrino L, Racagni G, Rossi F, Capuano A. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? Br J Pharmacol. 2020 Nov;177(21):4813-4824. doi: 10.1111/bph.15072. Epub 2020 May 15. PMID: 32329520; PMCID: PMC7264618.
18. Siddiqi and Mehra "COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal". J Heart Lung Transplant. 2020 May; 39(5): 405-407.
19. Spagnuolo V, Guffanti M Galli L, et al. "Viral clearance after early corticosteroid treatment in patients with moderate or severe covid-19". Scientific Reports | (2020) 10:21291
20. Stanford Health Care (SHC) "Community Acquired Pneumonia: Antimicrobial Guidelines". Available fromLink:
http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_1454513702/panel_0/download_2110538074/file.res/SHC_2019%20CAP%20Draft%20v7.pdf
21. The COVID-NMA initiative *A living mapping and living systematic review of Covid-19 trials*. Link:
<https://covid-nma.com>

