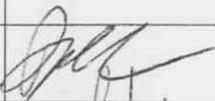
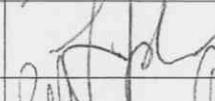
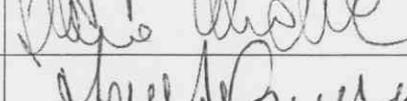
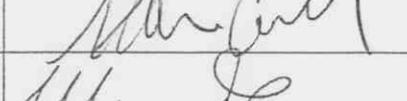
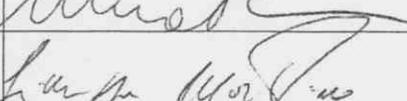
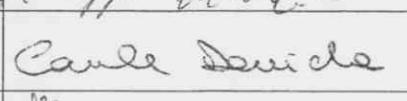
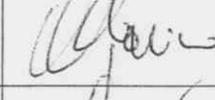
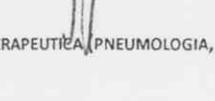


**PROTOCOLLO COVID-19 PER I REPARTI CLINICI DIRETTAMENTE
IMPEGNATI CON LA GESTIONE TERAPEUTICA (PNEUMOLOGIA,
MALATTIE INFETTIVE, TERAPIA INTENSIVA)**

Ed. 01 Rev.	00	
Data	14 Aprile 2020	
Redazione	Direttore f.f. U.O.C. Pneumologia	
	Direttore U.O.C. Malattie Infettive	
	Direttore U.O.C. Terapia Intensiva e Anestesia	
	Responsabile Clinico COVID-19 Dott. Carmelo Mangano	
	Responsabile U.O.S.D. Terapia Intensiva Post-operatoria Dott. Massimo Caracciolo	
	Referente Rianimatore COVID-19 Dott. Marco Tescione	
	Referente Rianimatore COVID-19 Dott. Giuseppe Martino	
	Coord. Infermieristico Area COVID-19 Inf. Daniela Casile	
Verifica	Direttore Sanitario di Presidio	
	Responsabile Governo Clinico e Risk Management	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	



PREMESSA

Ad oggi non esiste una terapia etiologica selettiva per le infezioni da SARS-CoV-2; non c'è nella farmacopea ufficiale alcuna molecola registrata per il trattamento di COVID-19.

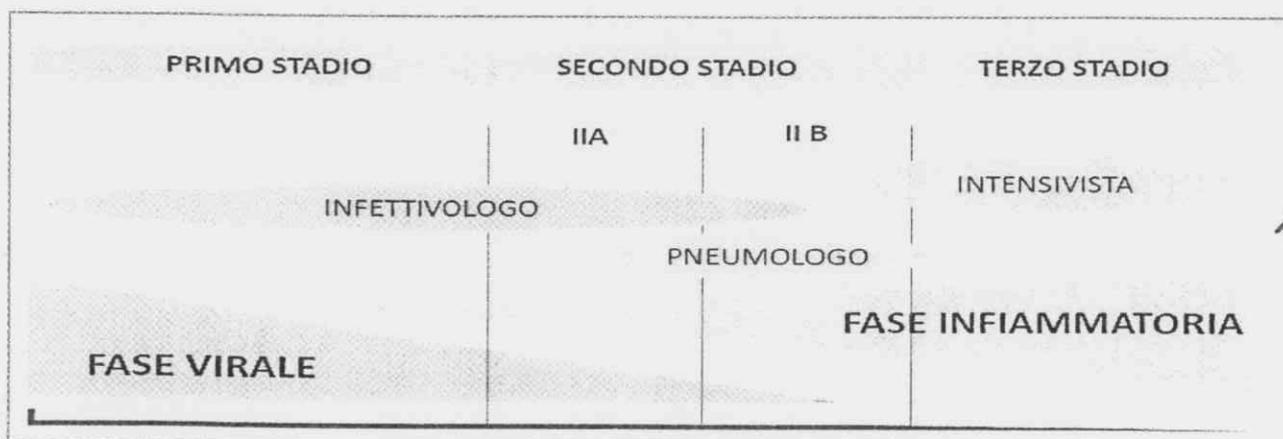
Con questo documento il gruppo di lavoro intende tracciare le indicazioni di trattamento farmacologico sulle base di evidenze scientifiche ancora comunque preliminari al fine di condividere, come professionisti del GOM interessati al problema, una strategia terapeutica comune.

Il presente protocollo è ovviamente suscettibile di variazioni sulla base di quanto emergerà in ambito scientifico e che sarà riportato dalla letteratura.

Esistono tuttavia delle sperimentazioni in corso sull'utilizzo di alcuni antivirali che hanno dimostrato efficacia sia in sperimentazioni aneddotiche, sia su modelli animali, che in vitro.

Il gruppo di lavoro si è orientato verso i trattamenti più promettenti, tra le varie proposte che in questo momento vengono considerate nelle piccole casistiche disponibili e sulla base dello scambio di informazioni con altri Professionisti impegnati nella problematica, appartenenti alla Società scientifiche di riferimento.

Sono stati individuati quattro scenari clinico-evolutivi della malattia da COVID-19, corredati dalle rispettive indicazioni terapeutiche e perlopiù includibili nei tre stadi evolutivi.



Peculiarità cliniche, di laboratorio e radiologiche dei tre stadi

I STADIO	
SEGNI E SINTOMI	Asintomatico; febbre <37,5°; diarrea, cefalea, astenia, disgeusia, anosmia, congiuntivite
LABORATORIO	normali esami di routine, modesta linfopenia, normale emogasanalisi
RADIOLOGIA	TC normale o groundglassubpleurico localizzati
IIA STADIO	
SEGNI E SINTOMI	Tosse secca, febbre >37,5°, mioartralgie diffuse
LABORATORIO	incremento della linfopenia, lieve incremento delle PLT e/o ferritina e/o D-Dimeri e/o LDH, < CD4+, < CD8+, lieve ipossia >92
RADIOLOGIA	TC groundglass periferiche più estese

IIB STADIO	
SEGNI E SINTOMI	dispnea, ipossia franca, possibile aritmia
LABORATORIO	progressivo incremento di ferritina, D-Dimeri, LDH e PCR, elevazione transaminasi, decremento delle PLT, <CD4+, CD8+, incremento IL-6, lieve incremento BNP e troponina, ipossia <92 con ipocapnia
RADIOLOGIA	TC groundglass estese subpleuriche con distribuzione anche centrale
III STADIO	
SEGNI E SINTOMI	ARDS, SIRS, MOF, febbre >38,5°; Epato-splenomegalia, linfoadenomegalia, sindrome emorragica ecchimotica, rash cutaneo
LABORATORIO	elevazione marcata di tutti gli indici di flogosi e di IL-6, incremento della troponina e BNP, elevazione dei marcatori della funzionalità renale, ipossia grave a vari gradi definenti ARDS
RADIOLOGIA	TC opacità multifocali bilaterali tendenti alla confluenza fino ad opacamento completo dei polmoni, rari versamenti pleurici, crazyplaving

GRADO DELLA INSUFFICIENZA RESPIRATORIA IN BASE AD OSSIGENAZIONE	
Lieve	200 mm Hg <PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
Moderata	100 mm Hg <PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 200 mm Hg con PEEP ≥ 5 CM H ₂ O
Severa	PaO ₂ ≤ 100 mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

Compendio dei criteri clinico-laboratoristici di collocazione della malattia nel secondo stadio predittivi della risposta infiammatoria dell'ospite

- Ipossiemia moderata >92% (stadio IIa)
- Ipossiemia <92% con ipocapnia (stadio IIb)
- Necessità progressiva di alti flussi di ossigeno (stadio IIb)
- Aumento temporale del bisogno di O₂ al sostegno respiratorio (stadio IIa/IIb)
- Incremento della linfopenia (stadio IIa)
- Riduzione CD4+, riduzione CD8+ (stadio IIa/IIb)
- Incremento di Ferritina (stadio IIa/IIb)
- Incremento dei D-Dimeri (stadio IIa/IIb)
- Incremento di IL-6 >40 (stadio IIa/IIb)
- Riduzione groundglass ma ancora predominante e comparsa di consolidazione parenchimale (stadio IIa/IIb)

Soggetti positivi per COVID-19 con esordio <7 giorni

Asintomatico o paucisintomatico con età <70 anni e senza fattori di rischio (pneumopatia di rilevanza clinica, diabete e/o cardiopatia). EGA normale. Non o lievi alterazioni radiologiche sub-pleuriche groundglass

Indicazioni: Osservazione clinica con terapia a domicilio

Farmaco	Dosaggi	Note	Warning
Idrossiclorochina	400 mg x 2 (I° giorno)	7-10 giorni	ECG, QTc
Plaquenil	200 mg x 2 (dal II° giorno)		
Azitromicina (Zitromax)	1 compressa 500 mg al di	7-10 giorni	ECG, QTc

Raccomandare di eseguire ECG al basale per valutazione QTc

SCENARIO 1.

Soggetti con sintomatologia ad esordio ≤ 7 giorni

Pz <70 anni sintomatico (febbre, tosse, T>38°, dispnea, FR<24 atti/min) ma stabile

Pz >70 anni paucisintomatico e/o fattori di rischio (pneumopatia, diabete, e/o cardiopatia)

In ambedue con quadro radiologico e clinico di polmonite in fase iniziale, SO2≥95% in AA

Farmaco	Dosaggio	Warning	Note
Lopinavir / Ritonavir (Kaletra 200/50)	200/50mg 2cp x 2 die 7-10 gg Disponibile in sospensione os	Emocromo – Lipasi – ECG Interazioni farmaci	Diarrea
Darunavir /Ritonavir (Prezista /Norvir) Prezista /cobicistat (Rezolsta)	800 mg/100 MG x 1 volta die 7- 10 gg Disponibile in sospensione os da associare a Norvir sospensione os 800/150 x 1 volta die 7-10 giorni	Non dare Darunavirboosterato con Cobicistat in gravidanza Interazione farmaci	Diarrea
Idrossiclorochina (Plaquenil)	400 mg x 2 (I° giorno) 200 mg x 2 (dal II° giorno)	ECG, QTc	
Colecalciferolo	50.000 UI I° e V° giorno 10.000 UI die dal X° giorno	Calcemia	
Enoxaparina sodica (Clexane)	0.4 ml x 2 die (PC < 60 Kg) 0.6 ml x 2 die (PC > 60 < 80 Kg) 0.8 ml x 2 die (PC > 80 Kg)	Emocromo Rischio Emorragico	Modulare secondo GFR

SCENARIO 2 A.

Soggetti positivi per COVID-19 con esordio >7 giorni:

- che abbiano già eseguito terapia antivirale per almeno 7-10 giorni o
- che trovansi nella prima presentazione della loro patologia (prima visita) con:
- Sintomi respiratori e/o sistemici ed insufficienza respiratoria, $FR \geq 24$ atti/min , $SO_2 > 92-94\%$ in AA, con richiesta supporto di ossigeno per mantenere target

VEROSIMILMENTE IL PAZIENTE SI È ALLONTANATO DALLA VIRAL-PHASE, PER TALE MOTIVO A DIFFERENZA DELLO SCENARIO 2:

- NON SI RITIENE NECESSARIA MANTENERE LA TERAPIA ANTIVIRALE PERCHÉ GIÀ PORTATA A TERMINE SE L'AVESSE GIÀ INTRAPRESA

Non si ritiene utile la prescrizione al fine della clearance di cov19 a tale epoca di presentazione clinica (>7 giorni) in considerazione della scarsità delle evidenze

Farmaco	Dosaggio	Note	Warning
Idrossiclorochina Plaquenil	400 mg x 2 (I° giorno) 200 mg x 2 (dal II° giorno)	7-10 giorni	ECG, QTc
Azitromicina (Zitromax)	1 compressa 500 mg al di	7-10 giorni	ECG, QTc
Ossigenoterapia + Colecalciferolo + Enoxaparina sodica	Quantita' di flusso per target $SO_2 > 95\%$ Dosaggio come Scenario 2	Per un tempo variabile	Monitoraggio clinico Valutazione Evoluzione del quadro radiologico




SCENARIO 2 B.

Soggetti con O2t alti flussi (≥ 10 L/m). Elevati livelli degli indici di flogosi (PCR, IL 6, D Dimeri, Ferritina) preannuncianti un'abnorme risposta citochinica infiammatoria.

P/F fra 200 e 300 mgHg, FR>30 atti/min, quadro di polmonite instabile, ma ancora non critico

Farmaco	Dosaggio	Warning	Note
TOCILIZUMAB (RoActemra)	8 mg per Kg PC e.v. (Max dose 800 mg) Una dose x 2 volte ad intervallo di 12 ore Una terza dose possibile .	GOT GPT Emocromo GammGT – Bilirubina Fosf Alcalina Lipasi	Secondo disponibilità del farmaco
BARICITINIB (Olumiant)	4 mg die per cinque-10 giorni (2 mg per pazienti >75 anni)	GOT GPT Emocromo gammGT – BilisurbinaFosf Alcalina Lipasi, Creatinina	Secondo disponibilità del farmaco
RUXOLITINIB (Jakavi)	20 mg bid sino a negativizzazione tampone con sospensione a scalare	Anemia, Piastrinopenia, Eseguire dosaggi PCT	Secondo disponibilità del farmaco
ECULIZUMAB (Soliris)	300 mg	Rischio di infezione meningococcica	Secondo disponibilità del farmaco

PREMESSA ALL'IMPIEGO DEI FARMACI ANTI-IL6

L'utilizzo dei farmaci cosiddetti biologici ha lo scopo di interrompere la cascata citochinica responsabile del danno parenchimale polmonare massivo (ARDS). Sarebbe ideale potere trarre beneficio del loro uso in una fase preannunciante la risposta abnorme infiammatoria, che sulla esperienza del gruppo di lavoro, si collocherebbe nella secondo stadio evolutivo di malattia, nel quale è rilevabile il peggioramento degli scambi gassosi, peggioramento degli indici di flogosi, in primis di IL-6, peggioramento della radiografia del torace (aumento in compatezza ed estensione degli infiltrati).

Comunque sulla base di quanto sopra l'impiego è indicato ai pazienti:

- Apiretici da >72 ore
- Per i quali siano già trascorsi almeno 7 giorni dall'esordio dei sintomi
- In cui si possa escludere clinicamente che sia in atto una sovra/coinfezione batterica

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI DELLO SCENARIO 2B

- Prima della somministrazione dei farmaci anti-IL6 verrà eseguita la ricerca di: *Quantiferon – HBsAg – HBcAb – HCV Ab – VZV Ab – CMV Ab – VDRL – HSV Ab – HIVAb*
- La terapia verrà avviata senza attendere il risultato degli esami.
- Il paziente deve avere una PCT nella norma.

- Devono essere escluse patologie infettive attive batteriche, valutando tessuti ed organi non PCT produttori (es. endocardite).
- Necessario il consenso informato del paziente per l'uso off-label dei farmaci.
- Monitoraggio clinico e di laboratorio per i pazienti prima e dopo somministrazione di terapie anti-IL-6 al fine di valutare l'indicazione alla terapia antinfiammatoria e l'efficacia dei farmaci utilizzati:
- Variazione del fabbisogno di O2t
- Dosaggio IL-6, PCR, D-DIMERI, Ferritinemia, LDH, al basale e nel corso della degenza
- Studio sottopopolazioni linfocitarie T0 – T7 – T20
- Evoluzione del pattern radiologico

SCENARIO 3.

- **Soggetti in pre ARDS, con necessità di CPAP per ottenere livelli accettabili di P/F**
- **Soggetti in ARDS o insufficienza globale respiratoria con scompenso emodinamico, MODS, necessità di ventilazione meccanica**

Interventi Terapeutici indicati dall'intensivista (Criteri per lo stadio IIb con aggiunta del sostegno emodinamico se necessario e della ventilazione protettiva).

Fare riferimento alle indicazioni SIAARTI

<http://www.siaarti.it/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI.aspx>

Utilizzo dei corticosteroidi

Il ruolo dei corticosteroidi nel trattamento della polmonite virale o della ARDS associata a COVID-19 rimane controversa ed in continua evoluzione.

In generale, la terapia steroidea non sembra aggiungere benefici in termini di outcome clinico nel trattamento dell'infezione della polmonite da COV19. Al contrario, la terapia steroidea potrebbe rallentare la clearance del virus.

Tuttavia, in pazienti in ARDS confermata, ma non con infezione da COV19, è stato del tutto recentemente descritto un beneficio di desametasone a basso dosaggio e per un periodo di tempo limitato di 10 giorni, nella riduzione significativa della mortalità. Trattasi di una evidenza indiretta, quindi appare ragionevole considerare l'impiego di desametasone esclusivamente in pazienti con ARDS confermata e su indicazione intensivistica.

Dopo 24 ore dalla diagnosi di ARDS, solamente se indicato dagli intensivisti:

Desametasone 20 mg per 5 giorni, successivamente 10 mg per 5 giorni

Uso razionale degli antibiotici per il trattamento delle coinfezioni e per prevenire le infezioni secondarie

- COVID-19 è una malattia virale, per la quale gli antibiotici non sono raccomandati nelle forme asintomatiche e paucisintomatiche (lievi moderate).
- Gli antibiotici possono essere usati con discrezione a scopo preventivo nei pazienti con le condizioni seguenti: estese lesioni polmonari; eccessive secrezioni bronchiali puruloidi;

malattie croniche delle vie aeree con storia di colonizzazione di germi patogeni nelle basse vie; utilizzo di cortisonici per più di 7 giorni con dosaggio >20mg (in termini di prednisone)

- Indicati nei pazienti in ventilazione meccanica a scopo preventivo
- Raccomandati nei pazienti con ripresa febbrile e rilevazione della PCR, aumento della PCT >0,5 ng/mL, marcato incremento dei leucociti neutrofili; chiari segni di infezione in siti diversi da quello respiratorio (cUTI, cIAI, SSTIs)

Si raccomanda di vigilare per le possibili candidiasi invasive ed aspergillosi nei pazienti severamente immunocompromessi, con storia terapeutica di uso di steroidi, prolungato precedente utilizzo di antibiotici, anamnesi positiva per pregresse infezioni fungine

Indicazioni per la dimissione del paziente con malattia da SARS-Cov-2

Il paziente può raggiungere una guarigione clinica (assenza di sintomi, nessuna necessità di terapia farmacologica e/o di supporto) e/o microbiologica (stabile negativizzazione della diagnostica microbiologica diretta - biologia molecolare su tampone nasofaringeo).

Viene considerata stabile negativizzazione microbiologica la negatività su due campioni consecutivi eseguiti al tempo 0 (zero) e a 24 ore, integrati da un successivo controllo a 7 giorni.

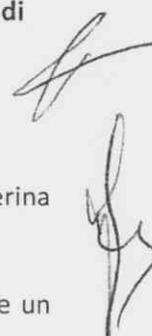
Nel caso di sola guarigione clinica il paziente viene avviato, ove possibile, al regime di isolamento domiciliare a cura del Dipartimento di Prevenzione dell'ASP 5 RC che vigilerà sulle condizioni di salute dello stesso e sul rigido mantenimento dell'isolamento fino a stabile negativizzazione della diagnostica microbiologica diretta.

I pazienti che vengono dimessi dopo essere stati microbiologicamente testati a distanza di 24 ore con esito negativo saranno controllati attraverso il Dipartimento di prevenzione a distanza di 7 giorni dalla dimissione.

Al paziente viene consegnata, all'atto della dimissione, una lista di norme da seguire nell'ambito dell'isolamento domiciliare per come appresso indicate.

Norme per l'isolamento domiciliare dopo dimissione (COVID-19) da rispettare fino a negativizzazione di due esami microbiologici (tampone nasale per ricerca SARS-CoV-2) eseguiti a distanza di 24 ore e a distanza di 7 giorni.

1. Il paziente deve restare isolato in una stanza singola ben ventilata.
2. Limitare al minimo il numero di coloro che entrano in contatto con il soggetto.
3. Allorchè si condivida lo stesso spazio con altra persona il paziente deve indossare mascherina chirurgica e il familiare mascherina con filtro FFP2 e guanti in lattice.
4. I membri della famiglia devono stare in una stanza diversa.
5. Limitare i movimenti del soggetto e ridurre al minimo lo spazio condiviso (possibilmente usare un bagno non condiviso – l'ambiente deve essere ben ventilato)
6. I familiari devono eseguire frequentemente l'igiene delle mani, particolarmente dopo ogni contatto con il soggetto in isolamento.
7. Igiene respiratoria praticata da tutti i membri della famiglia. Con il termine "igiene respiratoria" ci si riferisce alla copertura della bocca e del naso durante la tosse o lo starnuto con fazzoletti o usando l'incavo del gomito flesso, seguite dal lavaggio delle mani.
8. Evitare il contatto diretto con i fluidi corporei, in particolare le secrezioni orali o respiratorie e le feci.
9. Evitare ogni possibile via di esposizione inapparente (ad esempio evitare di condividere spazzolini da denti, sigarette, utensili da cucina, stoviglie, bevande, asciugamani, salviette o lenzuola). Gli



utensili da cucina e i piatti devono essere puliti dopo l'uso con normale sapone o detergente e acqua e possono essere riutilizzati anziché essere eliminati.

10. Pulire e disinfettare le superfici del bagno e dei servizi igienici almeno una volta al giorno con un normale disinfettante domestico contenente una soluzione di candeggina diluita (1 parte di candeggina e 99 parti di acqua).
11. Pulire vestiti, lenzuola, asciugamani e teli da bagno, ecc. di persone in isolamento usando un normale sapone da bucato e acqua o lavaggio in lavatrice a 60-90 ° C con un comune detergente domestico e asciugare accuratamente.

Consenso informato

Paziente la cui gravità clinica consente l'informazione e la firma del consenso:

Per tutti gli usi off-label, negli studi clinici e negli studi compassionevoli è necessario il consenso del paziente in cartella. In cartella deve risultare che il consenso è stato chiesto (in forma verbale o scritta).

Paziente la cui gravità clinica non consente l'informazione e la firma del consenso:

Per gli usi approvati da Comitato Etico (studi clinici ed usi compassionevoli) in nome della prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto ammalato, qualora il paziente sia incapace di prestare validamente il proprio consenso informato e nell'assenza di un rappresentante legale, la richiesta potrà essere differita, giustificando la liceità della sperimentazione in situazioni di emergenza.

Per quanto riguarda l'informativa e il consenso per il trattamento dei dati personali, come prescritto dall'art. 82 del D.lgs. 196/2003 come novellato dal D.lgs. 101/2018, le informazioni di cui agli articoli 13 1 4 del Regolamento Europeo n. 679/2016 (GDPR) possono parimenti essere rese senza ritardo, successivamente alla prestazione, nel caso di emergenza sanitaria o di igiene pubblica per la quale la competente autorità ha adottato un'ordinanza contingibile ed urgente ai sensi dell' art. 117 del D.lgs. 31 Marzo 1998, n. 112.

