



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Data 30 MAR. 2020

Protocollo n. 137977 Class: C-104 Prat.

Fasc.

Allegati n. 2

Oggetto: Emergenza COVID-19. Percorso assistenziale dei soggetti con infezione da SARS-Cov-2.
Aggiornamento documento (v.3.0).

Ai Direttori Generali

Azienda Ulss 1 Dolomiti

Azienda Ulss 2 Marca Trevigiana

Azienda Ulss 3 Serenissima

Azienda Ulss 4 Veneto Orientale

Azienda Ulss 5 Polesana

Azienda Ulss 6 Euganea

Azienda Ulss 7 Pedemontana

Azienda Ulss 8 Berica

Azienda Ulss 9 Scaligera

Azienda Ospedale-Università di Padova

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

IRCCS - Istituto Oncologico Veneto

Azienda Zero

Ai Presidenti Regionali

AIOP

ARIS

e, p.c.. Al Presidente della Regione del Veneto
All'Assessore alle Politiche Sanitarie e Sociali

Si trasmette in allegato il documento in oggetto approvato dal Comitato Scientifico COVID-19 di cui alla DGR 269 del 2020 dopo l'aggiornamento del 27.3.2020.

Con specifico riferimento al protocollo di presa in carico dei soggetti a domicilio e nelle RSA, le Aziende Sanitarie dovranno applicare sul territorio quanto indicato nel protocollo medesimo, declinando gli interventi secondo le specificità locali in modo da assicurare azioni adeguate alle necessità.

A tal fine le Aziende Sanitarie dovranno redigere un piano che delinei le modalità di pronta attuazione del protocollo che dovrà essere inviato al Comitato Scientifico entro il giorno 7 aprile pv.

Con l'occasione si allegano anche gli indirizzi procedurali per la gestione dei pazienti con ARDS, già trasmessi con note prot n. 102075 del 3.3.2020 e n. 111464 del 9.3.2020, invitando all'applicazione degli stessi e facendo presente che il personale medico dell'Istituto di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedale-Università di Padova è a disposizione per ogni eventuale richiesta di chiarimento in merito.

Distinti saluti.

Il Direttore generale dell'Area Sanità e Sociale
dr. Domenico Mantovan

Area Sanità e Sociale
San Polo, 2514 - 30125 Venezia
area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it
area.sanitasociale@regione.veneto.it

Protocollo terapeutico infezioni da SARS-Cov-2 - Regione Veneto

(v.3.0 del 27.3.2020)

Il presente documento viene redatto alla luce delle attuali conoscenze scientifiche degli studi clinici, sulla base della pratica clinica e dello scenario epidemiologico ed organizzativo attuale della Regione Veneto. Il documento sarà soggetto ad aggiornamento periodico in rapporto alle nuove evidenze scientifiche e all'evoluzione del quadro epidemiologico.

Al momento non esistono linee guida basate sull'evidenza per il trattamento delle infezioni da SARS-Cov-2. Questo documento si basa sulla revisione delle limitate evidenze scientifiche disponibili al momento e su documenti di indicazione terapeutica sviluppati da enti di riferimento nazionali ed internazionali.

Terapia di supporto

La corretta gestione del paziente con infezione da SARS-Cov-2 si basa su un attento monitoraggio clinico ed ossigenoterapia. Monitorare il paziente consente di identificare precocemente segni o sintomi di un peggioramento clinico come l'insorgenza di ARDS. Essenziale mantenere un'adeguata ossigenoterapia pari a SpO₂ > 92% negli adulti e > 92-95% nelle donna incinta (1). In merito alla gestione respiratoria si ritiene opportuno far riferimento alle indicazioni regionali di cui alla nota prot. n. 102075 del 3.3.2020 recante "COVID-19. Indirizzi procedurali per la gestione del paziente con ARDS". In merito all'utilizzo dei corticosteroidi sistemici, vi sono al momento pareri contrastanti dovuti ad evidenza che i corticosteroidi possano rallentare la clearance virale (controindicazione quindi alla somministrazione in pazienti con infezione da Sars-Cov2) (1,2). In corso di valutazione l'utilizzo di steroidi precocemente nel paziente non intubato. L'eventuale ricorso al supporto volêmico o ad una terapia antibiotica empirica (per una infezione batterica concomitante) non può essere generalizzato ma è da considerarsi separatamente caso per caso.

Terapia farmacologica

Attualmente non vi sono farmaci specificatamente registrati per l'infezione confermata da SARS-Cov-2 anche se dall'inizio dell'epidemia numerosi pazienti hanno ricevuto, con indicazione *off-label* o per uso compassionevole, varie molecole antivirali e/o farmaci già utilizzati o in fase di sperimentazione per la cura di altre malattie. Inoltre numerosi studi clinici sono attualmente in corso per testare l'efficacia di diversi farmaci.

Pur ritenendo che ogni approccio terapeutico sperimentale dovrebbe svolgersi all'interno di studi clinici, in considerazione della possibile grave evoluzione dell'infezione da SARS-Cov-2, l'avvio di una terapia farmacologica è indicato:

- In pazienti con diagnosi virologica confermata di SARS-Cov-2 con sintomi lievi, ma con comorbidità associate a un aumentata mortalità (ad esempio patologie cardiovascolari, diabete mellito, malattie respiratorie croniche) (3)
- In pazienti con diagnosi virologica confermata da SARS-Cov-2 con sintomi moderati o severi.

Di seguito sono descritti i principi attivi finora utilizzati nell'ambito dell'infezione da SARS-Cov-2.

Cloroquina/Idrossicloroquina

Studi clinici hanno dimostrato l'attività in vitro e nel modello animale della cloroquina fosfato con attività antivirale ed immunomodulante nei confronti del virus della SARS (4). Un panel di esperti in Cina, basandosi su dati osservazionali clinici ed in vitro, nel mese di febbraio 2020 ha suggerito l'impiego del farmaco della cloroquina fosfato nel trattamento della infezione da Sars-Cov2 (5) che si è associato al miglioramento del tasso di successo clinico e alla riduzione dell'ospedalizzazione. Si segnala anche un recente studio clinico francese che su un numero molto limitato di pazienti ha mostrato come l'associazione della idrossicloroquina con l'azitromicina si accompagni ad un miglior esito clinico e ad una più rapida eliminazione del virus (7).

Il dosaggio raccomandato della cloroquina è di 500 mg BID per 10 giorni; in alternativa è possibile utilizzare idrossicloroquina al seguente dosaggio: dose di carico di 400 mg x 2/die il primo giorno e poi 200 mg BID (7). L'attività farmacologica della cloroquina e dell'idrossicloroquina è stata recentemente testata utilizzando cellule Vero con infezione da SARS-CoV-2. L'idrossicloroquina è risultata più potente della cloroquina in vitro. Si raccomanda di verificare, prima dell'utilizzo del farmaco, le possibili interazioni farmacologiche (ad esempio con i beta-bloccanti), di monitorare il QTc che potrebbe essere soggetto ad allungamento, in corso di terapia e di verificare anamnesticamente la presenza di deficit di G6PDH.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Darunavir/cobicistat (DRV/c), Darunavir/ritonavir (DRV/r)

L'efficacia della associazione del LPV/r nel trattamento dell'infezione da SARS-Cov-2 è stata valutata in un trial clinico randomizzato controllato in aperto su un totale di 199 pazienti cinesi affetti da COVID-19 severa (8-10). Pur in presenza di molti limiti (studio in aperto, campione di popolazione limitato, inizio della terapia antivirale dopo 13 giorni dalla comparsa dei sintomi), gli autori concludono che l'utilizzo del LPV/r non si è associato né ad un significativo beneficio clinico né ad una più rapida clearance virale.

Il farmaco è attualmente somministrabile in uso *off-label* al dosaggio di 200/50 mg cp, 2 cp ogni 12 ore, per una durata di 5-10 giorni. LPV/ropinavir/ritonavir potrà essere prescritto dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche o interazioni farmacologiche, che potrebbero controindicarne l'utilizzo. Inoltre dovrà essere monitorato il QTc che potrebbe essere soggetto ad allungamento.,

In assenza di LPV/r (per il prevedibile esaurimento temporaneo delle scorte) il farmaco utilizzabile è darunavir/cobicistat 800/150mg (Rezolsta®): 1 cpr/die. Le interazioni farmacologiche sono simili al LPV/r sebbene sia riportata una maggiore tollerabilità intestinale.

Remdesivir (GS-5734)

Il remdesivir è un analogo nucleotidico attivo, in vitro and in vivo, su SARS-CoV e MERS-CoV (11). Il farmaco, in studi preclinici, ha mostrato un'attività sia profilattica che terapeutica nei confronti di Mers-Cov (11-14). Due studi clinici di fase III, randomizzati, multicentrici (inclusi centri italiani), per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di remdesivir nei pazienti con SARS-Cov-2 sono stati avviati nel marzo 2020. A livello globale circa 1.000 individui infetti saranno arruolati negli studi. Uno studio, includerà circa 400 pazienti con infezione grave da SARS-Cov-2 ed un secondo circa 600 pazienti con infezione moderata. In entrambi

gli studi la terapia è pianificata per cinque o dieci giorni. Gli studi saranno un'estensione di studi clinici su remdesivir condotti in più siti nella provincia di Hubei in Cina. Il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA, ha avviato nel febbraio 2020 uno studio clinico randomizzato e controllato su pazienti adulti ospedalizzati con SARS-Cov-2 per determinare la sicurezza e l'efficacia di remdesivir presso il University of Nebraska Medical Center (UNMC) di Omaha, Stati Uniti.

Attualmente la ditta produttrice (GILEAD) sta attivando in collaborazione con AIFA e con il Ministero della Salute un programma di uso compassionevole di "accesso allargato" che prevede un iter più veloce di acquisizione rispetto all'uso compassionevole su base individuale.

Favipiravir (AVIGAN)

Il favipiravir è un agente antivirale che agisce mediante inibizione dell'RNA polimerasi virale. Il farmaco è stato autorizzato in Giappone per il trattamento del virus dell'influenza nel Marzo 2014, nel 2016 in Guinea per combattere il virus Ebola e recentemente sia in Giappone che in Cina è stato testato con successo su pazienti affetti da COVID-19 (15). Il medicinale non è autorizzato né in Europa, né negli Usa; è stato valutato da AIFA che sta procedendo ad un programma di sperimentazione e ricerca per valutare l'impatto del farmaco nelle fasi iniziali della malattia.

Tocilizumab

Tocilizumab è un farmaco che blocca il recettore della IL-6 e nella sua formulazione endovenosa è attualmente approvato per il trattamento di diverse patologie, tra cui l'artrite reumatoide. Dato il quadro clinico e citochinico nei pazienti con infezione da COVID-19 grave, tocilizumab potrebbe avere un razionale per bloccare la sindrome infiammatoria sistemica indotta da virus, soprattutto nei pazienti con elevati livelli di IL-6. Il farmaco è già stato utilizzato nel contesto dell'infezione da COVID in Cina con un riscontrato beneficio terapeutico (16-18). In Cina è ora in corso uno studio clinico multicentrico randomizzato controllato (ChiCTR 2000029765, registrato il 13 febbraio 2020) su efficacia e sicurezza del trattamento con tocilizumab associato a terapia standard versus sola terapia standard su un target di 94 + 94 soggetti per la polmonite da COVID-19 con inclusione dei fattori di rischio di gravità, età compresa tra i 18 e gli 85 anni ed elevati livelli di IL-6 (15).

L'utilizzo del farmaco è possibile attraverso la partecipazione allo studio clinico TOCOVID-19 costituito da uno studio di fase 2 (per il quale è già stato concluso l'arruolamento) e da uno studio osservazionale per il quale l'arruolamento è ancora aperto (**per la registrazione e informazioni: <https://www.aifa.gov.it/en/sperimentazioni-cliniche-covid-19>**).

Il 21 Marzo è stata inviata una Dear Investigator Letter invitando ad ottimizzare l'impiego del farmaco minimizzandone lo spreco ed consentendo l'utilizzo di eventuale giacenze di farmaco già presenti presso i centri.

È importante aggiornare tempestivamente i CRF in particolare quella relativa alla somministrazione del farmaco per ottenere la distribuzione del farmaco da parte del centro coordinatore.

Trattamento a domicilio e nelle Residenze Sanitarie Assistenziali

Con Determina n. 258 del 17 Marzo, Aifa ha autorizzato la rimborsabilità anche in regime domiciliare e a carico del SSN dei medicinali per tre mesi Cloroquina, idrossicloroquina,

Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19).

A tale proposito si precisa che:

- l'impiego è riferito al trattamento e non alla profilassi per COVID-19
- i medicinali dovranno essere dispensati dalle farmacia ospedaliere
- è prevista la trasmissione ad AIFA dei dati relativi ai pazienti trattati secondo modalità che saranno indicate nella sezione del sito istituzionale di AIFA "Emergenza COVID-10" che, tuttavia ad oggi, non risultano ancora pubblicate

Pertanto, i trattamenti possono essere iniziati anche a domicilio secondo le indicazioni riportate nell'**Allegato** al presente documento e, qualora le terapie fossero iniziate in ospedale, potranno essere proseguite a domicilio o in RSA, su prescrizione dello specialista infettivologo o pneumologo.

Poiché è necessario garantire la tracciabilità dei pazienti trattati con i farmaci soprariportati l'Unità speciali di continuità assistenziale, istituite ai sensi dell'art 8, D.L. 9 marzo 2020 n. 14, dovranno attivare un Registro dei pazienti trattati, in accordo con la Farmacia ospedaliera,

Tipologia di paziente	Caratteristiche cliniche	Diagnostica	Monitoraggio	Trattamento di supporto	Trattamento antivirale	Dimissione
Paziente positivo per COVID_19	Asintomatico o paucisintomatico senza comorbidità	Valutazione clinica (vedi Allegato)	Misurazione giornaliera della febbre (ore 8.00–18.00) Rilevamento di eventuali altri segni/sintomi (vedi Allegato)	- Terapia sintomatica al bisogno - Abbondante idratazione per via orale	Idrossiclorochina ^{^^} alla dose carico di 400 mg ogni 12 h il primo giorno, poi 200 mg ogni 12h Per 7-10 giorni ^{oo} o clorochina ^{^^} 500 mg ogni 12 h per 7-10 giorni	-----
MEWS ≤2 ***						
Paziente con sintomi respiratori moderati	Febbre >38°C, astenia E/O Tosse +	- Tampone per virus respiratori - Ricerca ag. Legionella, e ag. pneumococco su urine - Test HIV - EGA - Emocolture se febbre > 38°C	- Pressione arteriosa - Frequenza respiratoria - Frequenza cardiaca - Saturazione O2 periferica O2 - Temperatura	- Terapia sintomatica al bisogno - Reidratazione preferibilmente per via orale - O2 terapia al bisogno (usare maschera e non occhiali)	- Lopinavir-ritonavir* (200/50 mg) 2cp ogni 12h per 10 giorni o - Lopinavir-ritonavir* sciroppo 5 ml (400/100mg) ogni 12h + clorochina ^{^^} 500 mg ogni 12 h per 10 giorni o idrossiclorochina 200 mg ogni 12h per 10 giorni	Guarigione clinica Se ospedalizzazione > 7 giorni: ripetere il tampone: - se negativo ripetere un secondo a 24 ore e se negativo dimissione senza limitazione; - se positivo, isolamento domiciliare e ripetere il tampone dopo 7 giorni fino a 2 tamponi negativi per SARS-Cov2 ripetuti a 24h di distanza
MEWS <3 ***	Segni obiettivi e/o radiologici di polmonite		- EGA seriati se deterioramento della funzionalità respiratoria (specialmente tra 5° e 7° giornata)		IN ALTERNATIVA	

Paziente con sintomatologia respiratoria severa ma NON critico	Come per il caso precedente	- Tampone per virus respiratori - Ricerca ag. Legionella, e ag. pneumococco su urine - Test HIV - EGA all'ingresso - Emocolture se febbre > 38°C	- Pressione arteriosa - Frequenza respiratoria - Frequenza cardiaca - Saturazione periferica O2 - Temperatura	- O2 terapia	Idrossiclorochina ^{^^} alla dose carico di 400 mg ogni 12 h il primo giorno, poi 200 mg ogni 12h per 7 giorni +/- azitromicina 500 mg il 1° giorno e poi 250 mg die per 4 giorni ^{^^} ^
	+ Peggioramento scambi gassosi (dispnea lieve/moderata, tachipnea, peggioramento di SpO2 o dei parametri EGA in aria ambiente)				- Remdesivir **200 mg ev come dose d'attacco, dopo 24h proseguire 100 mg/die per 10 - Se remdesivir non disponibile: Lopinavir-ritonavir* (200/50 mg) 2cp ogni 12h per 10 giorni + clorochina 500 mg ogni 12 h * per 10 giorni o idrossiclorochina 200 mg BID (durata del trattamento 10 giorni) + Tocilizumab^s
MESW 3-4***	<u>in assenza di</u> ARDS, distress respiratorio, ipotensione/shock, alterazione dello stato di coscienza)		EGA seriato secondo evoluzione clinica Valutazione intensivista		Guarigione clinica Se ospedalizzazione > 7 giorni: ripetere il tampone: - se negativo ripetere un secondo a 24 ore e se negativo dimissione senza limitazione; - se positivo, isolamento domiciliare e ripetere il tampone dopo 7 giorni fino a 2 tamponi negativi per SARS-Cov2 ripetuti a 24h di distanza

8mg/kg (max 800mg)
ev da diluire in 100
ml di SF in 60-90 min.

Se risposta clinica
assente/insufficiente,
seconda
sommministrazione a
distanza di 12h dalla
prima

Non somministrabile

se:

- Transaminasi > 5
volte norma;
- PMN < 500/mm³;
- PLT < 50.000/mm³;
- Documentata
infezioni severe
causata da altri
patogeni;
- Diverticolite
complicata o
perforazione
intestinale;
- Terapia
immunosoppressiva
anti-rigetto.

NB: NON associare
LOP/r e Remdesivir
per interazione
farmacocinetica

Paziente critico MESW >4***	Alterazione stato di coscienza, ARDS-distress respiratorio, ipotensione/shock cardio-circolatorio, MOF	Tampone per virus respiratori - Ricerca ag. Legionella, e ag. pneumococco su urine - Test HIV - EGA all'ingresso - Emocolture se febbre > 38°C Eventuali ulteriori indagini microbiologiche in base a quadro clinico	Gestione del quadro di ARDS secondo definizione di Berlino	Precoce ventilazione meccanica protettiva Terapia antibiotica ad ampio spettro - Valutazione intensivistica per eventuale terapia steroidea se incipiente deterioramento della funzionalità respiratoria"	- Remdesivir **200 mg ev come dose d'attacco, dopo 24h proseguire 100 mg/die per 10 gg NOTA: attualmente remdesivir non disponibile in uso compassionevole (in corso trattative con AIFA): schema come sopra Lopinavir-ritonavir+ Idrossiclorochina+ se intubazione < 24 ore Tocilizumab NB: NON associare LOP/r e Remdesivir per interazione farmacocinetica Richiesta uso compassionevole**	Guarigione clinica Se ospedalizzazione > 7 giorni: ripetere il tampone: - se negativo ripetere un secondo a 24 ore e se negativo dimissione senza limitazione; - se positivo, isolamento domiciliare e ripetere il tampone dopo 7 giorni fino a 2 tamponi negativi per SARS-Cov2 ripetuti a 24h di distanza
--------------------------------	--	---	--	---	--	--

*Utilizzo off-label; ** Procedura richiesta Remdesivir per uso compassionevole; *** MEWS score; ° Pazienti con ARDS non intubati: valutare indicazione per terapia steroidea caso per caso; nel paziente intubato la competenza di competenza intensivistica del Comitato Scientifico Regionale COVID-19 non supporta l'utilizzo di terapia steroidea.;^^^ L'associazione con azitromicina è basata su un unico lavoro di qualità molto bassa; prestare massima attenzione nei pazienti con sindrome del Qt lungo o aritmie maggiori. ^^Necessaria l'anamnesi per escludere deficit della glucosio-6-fosfato deidrogenasi; §Registrarsi a: <https://www.aifa.gov.it/en/sperimentazioni-cliniche-covid-19> °° idrossiclorochina/clorochina per uso domiciliare verrà distribuita dalle farmacie ospedaliere all'USCA (Unità Speciale di Continuità Assistenziale)

***** Modified Early Warning score - MEWS score^s**

DATI FISIOLÓGICI (indicare un solo valore per ogni fattore)

Punteggio	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria (atti/minuto)		< 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
Frequenza cardiaca (battiti/minuto)		≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 130
Pressione sistolica (mmHg)	< 70	71-80	81-100	101-199		≥ 200	
Temperatura corporea (°C)		≤ 35 °C		35.1-38.4		≥ 38.4 °C	
Sintomi neurologici				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde (GCS < 9)

PUNTEGGIO TOTALE |__|_|

Legenda MEWS: 0-2 paziente stabile, 3-4 instabile, 5 critico

Saturazione O₂ ____ in Aria ambiente |__| in O₂ terapia |__| ____ Lt/min

Rapporto PaO₂/FiO₂ _____

§ Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. QJM. 2001 Oct;94(10):521-6. doi: 10.1093/qjmed/94.10.521.

Glasgow coma scale

AREA VALUTATA	RISPOSTA	PUNTI
APERTURA DEGLI OCCHI	Aperti spontaneamente	4
	Aperti a comando verbale	3
	Apertura in risposta all'applicazione di stimoli dolorosi sugli arti o sullo sterno	2
	Assente	1
VERBALE	Orientato	5
	Disorientato, ma capace di rispondere alle domande	4
	Risposte inadeguate alle domande; parole distinguibili	3
	Linguaggio incomprensibile	2
	Assente	1
MOTORIO	Obbedisce ai comandi	6
	Risponde al dolore con movimenti finalizzati	5
	Retrazione da stimoli dolorosi	4
	Risponde al dolore con anomala flessione (postura decorticata)	3
	Risponde al dolore con anomala (rigida) estensione (postura decerebrata)	2
	Assente	1

Adattato da Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 2:81-84; 1974

Definizione di Berlino della sindrome da distress respiratorio acuto

Categoria della sindrome da distress respiratorio acuto		Ossigenazione
Livello di gravità		
Lieve		200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg* con pressione positiva di fine espirazione o pressione continua positiva delle vie aeree ≥ 5 cm H ₂ O
Moderato		100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg con pressione positiva di fine espirazione ≥ 5 cm H ₂ O
Grave		PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg con pressione positiva di fine espirazione ≥ 5 cm H ₂ O
Criteri clinici		
Timing		Inizio entro 1 settimana dalla lesione iniziale o dei nuovi sintomi respiratori o di un peggioramento
Imaging (RX o TC del torace)		Opacità bilaterali non completamente spiegati da versamenti, collasso lobare o polmonare o noduli

*PaO₂ in mmHg; FiO₂ in frazione decimale (p. es., 0,5); FiO₂= frazione inspiratoria di O₂; PaO₂ = pressione parziale arteriosa O₂; PEEP = pressione positiva di fine espirazione
 Adattato da ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *Journal of the American Medical Association* 307:2526–2533, 2012. doi: 10.1001/jama.2012.5669

Bibliografia

- 1) World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
- 2) Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al.; Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 7.
- 3) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al; Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506
- 4) Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 20;43(0):E019
- 5) Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R. Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect. Dis*. 2006; 6: 67–69. 10.
- 6) Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020.
- 7) Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciao237. doi:10.1093/cid/ciao237
- 8) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- 9) Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al.. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020 Feb 19. 15.
- 10) Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al.. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb 17;35(6):e79
- 11) Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9:e00221-18
- 12) Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222. 19.
- 13) de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Feb 13. pii: 201922083.
- 14) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Feb 4.
- 15) C. Chen, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432> (article not peer reviewed)
- 16) Xu X, et al Effective Treatment of Severe COVID-19 patients with tocilizumab, 6 marzo 2020, china.Xiv:202003.00026v1
- 17) Zumla A et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36.
- 18) The 3/4/2020 Chinese Health and Public Health Ministry Guideline on Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Diagnosis and Treatment (Revision #6)

ALLEGATO

Soggetti Covid 19 asintomatici o pauci-sintomatici intercettati dal Medico di Medicina Generale o residenti presso le Residenze Sanitarie Assistenziali.

Una revisione sistematica recentemente pubblicata ha riassunto le evidenze riguardanti la cloroquina per il trattamento dell'infezione da COVID-19, (Cortegiani A, et al: Journal of Critical Care, 2020). In base alla ricerca elettronica, sono stati individuati 6 studi (1 lettera, 1 studio in-vitro, 1 editoriale, 1 expert consensus, 2 documenti nazionali di linee guida) e 23 clinical trials attualmente in corso in Cina. Sulla base di tutti questi dati, la cloroquina potrebbe essere efficace nel ridurre la replicazione di SARS-CoV-2 in vitro. Pertanto, ci sarebbe unicamente il razionale, l'evidenza preclinica di efficacia e l'evidenza di sicurezza derivata dalle conoscenze su questo farmaco utilizzato da molto tempo per altre indicazioni, per giustificare una ricerca clinica.

L'utilizzo del farmaco a domicilio al di fuori di una raccolta –dati risulta delicato e necessità di grandi attenzioni.

Criteri di inclusione

I pazienti con le seguenti **caratteristiche** saranno considerati candidabili alla terapia a domicilio:

Positività del tampone nasofaringeo per nCoV-19

Febbre <38°C

Tosse

Frequenza Respiratoria :15-20 atti respiratori/minuto

Frequenza cardiaca: 51-100 Battiti/minuto

Pressione sistolica (mmHg): 101-160

Saturazione ossigeno $\geq 95\%$

Saturazione ossigeno dopo "Test del cammino" (ovvero dopo aver camminato alla massima velocità possibile per il soggetto, ma senza correre, per almeno 3 minuti lungo un percorso diritto): non compare dispnea e la saturazione ossigeno si mantiene $>92\%$

Mantenimento dello stato di vigilanza (assenza di confusione, sonnolenza, ecc.)

Terapia

Idrossiclorochina 200 mg compresse

Posologia: 400 mg x2, il primo giorno (dose di carico); dal secondo giorno: 200 mg x 2/die

Durata della terapia: 7-10 giorni

o Clorochina 500 mg x 2/die per 7-10 gg

Criteri di esclusione per l'assunzione della clorochina/idrossiclorochina

Allergia all'idrossiclorochina

Ipersensibilità alla chinina

Età inferiore ai 6 anni (<30 kg)

Porfiria

Deficit di G6PD

Prolungato intervallo del QT congenito o acquisito e documentato e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare l'intervallo QT come ad es. insufficienza cardiaca, infarto del miocardio

Terapia di supporto

Terapia sintomatica al bisogno. Abbondante idratazione per via orale.

Avvertenze

E' necessario prestare particolare attenzione nella somministrazione di idrossiclorochina nelle seguenti situazioni/patologie:

Allattamento: la paziente dovrà interrompere l'allattamento, almeno temporaneamente per il rischio di grave tossicità nel bambino.

Psoriasi: il paziente avrà un peggioramento momentaneo. E' possibile fornire al/paziente una eventuale terapia cortisonica topica

Alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4- aminochinolinici

Maculopatie preesistenti

Diabete: il farmaco può dare ipoglicemia

Insufficienza epatica: può essere necessario un aggiustamento di dose

Insufficienza renale: può essere necessario un aggiustamento di dose

Ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette

Condizioni pro-aritmiche come per esempio bradicardia (<50 bpm) o precedenti di disritmie ventricolari

Modello organizzativo

L'ultimo Aggiornamento delle linee di indirizzo organizzative dei servizi ospedalieri e territoriali in corso di emergenza COVID-19, trasmesso dal MinSal in data 25.03.2020, in riferimento alla presa in carico pazienti COVID-19 a livello territoriale precisa quanto segue: Le Unità speciali di continuità assistenziale, istituite ai sensi dell'art 8, d.L. 9 marzo 2020 n. 14, recanti *"Disposizioni urgenti per il potenziamento del Servizio sanitario nazionale in relazione all'emergenza COVID-19"*, svolgono un ruolo essenziale nella gestione domiciliare dei pazienti affetti da COVID-19 che non necessitano di ricovero ospedaliero.

I Medici di Medicina Generale (MMG) i Pediatri di Libera Scelta (PLS) e i Medici di Continuità Assistenziale (MCA), mediante la sorveglianza sanitaria attiva operata con triage telefonico di iniziativa, comunicano il nominativo e l'indirizzo dei pazienti all'Unità Speciale di Continuità Assistenziale (USCA) che opera per valutazioni dei soggetti con sintomatologia che devono essere considerati come sospetti casi COVID-19.

I medici dell'USCA per lo svolgimento delle specifiche attività devono essere dotati di idonei dispositivi di protezione individuale e seguire tutte le procedure già all'uopo prescritte.

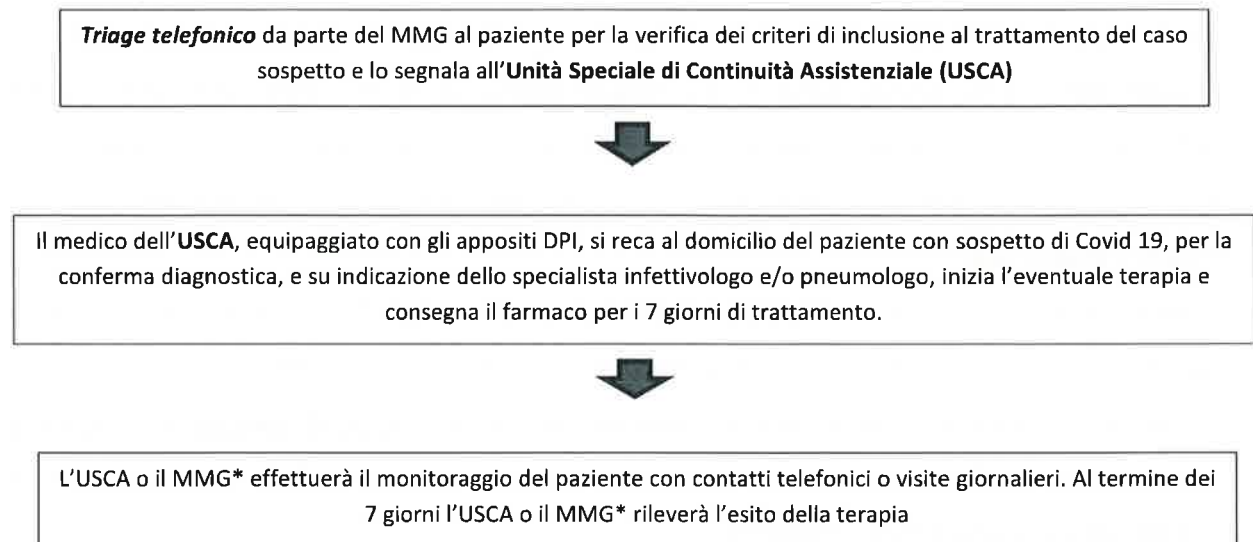
I medici dell'USCA che si recheranno al domicilio del paziente o presso la Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA), dopo aver convalidato il sospetto diagnostico mediante test per la ricerca del Coronavirus su tampone nasofaringeo, su indicazione dello specialista infettivologo o pneumologo, avvieranno il paziente al trattamento, consegnando il fabbisogno per 7 giorni di trattamento.

La Farmacia Ospedaliera consegnerà il farmaco all'USCA che si occuperà di tenere un Registro per la tracciatura del farmaco erogato. Il Registro dovrà contenere le seguenti informazioni:

1. Nominativo del paziente con data di nascita e riferimenti del domicilio (abitazione/RSA)
2. Data inizio terapia
3. Terapia consegnata (idrossiclorochina e/o cloroquina)
4. Data fine terapia
5. Esito: a) risoluzione della sintomatologia; b) ricovero ospedaliero

Sulla base di quanto sopra riportato, per la Regione Veneto si propone il Modello Organizzativo riassunto nella seguente

Flow-chart



Triage telefonico da parte del MMG

Temperatura corporea <38 C°

Presenza di tosse (soprattutto se secca)

Vigilanza (presenza di confusione, sonnolenza, ecc.)

Conferma diagnostica da parte dell'USCA a seguito dell'accesso al domicilio del paziente se:

Positività del tampone nasofaringeo per nCOV-19

Febbre <38°C

Tosse

Frequenza Respiratoria :15-20 atti respiratori/minuto

Frequenza cardiaca: 51-100 Battiti/minuto

Pressione sistolica (mmHg): 101-160

Saturazione ossigeno ≥ 95%

Saturazione ossigeno dopo "Test del cammino" (ovvero dopo aver camminato alla massima velocità possibile per il soggetto, ma senza correre, per almeno 3 minuti lungo un percorso diritto): non compare dispnea e la saturazione ossigeno si mantiene >92%

Mantenimento dello stato di vigilanza (assenza di confusione, sonnolenza, ecc.)

Monitoraggio giornaliero da parte dell'USCA o del MMG* per la rilevazione dei seguenti segni/sintomi:

Febbre $<38^{\circ}\text{C}$

Tosse

Frequenza Respiratoria :15-20 atti respiratori/minuto

Frequenza cardiaca: 51-100 Battiti/minuto

Pressione sistolica (mmHg): 101-160

Saturazione ossigeno $\geq 95\%$

Saturazione ossigeno dopo "Test del cammino" (ovvero dopo aver camminato alla massima velocità possibile per il soggetto, ma senza correre, per almeno 3 minuti lungo un percorso diritto): non compare dispnea e la saturazione ossigeno si mantiene $>92\%$

Mantenimento dello stato di vigilanza (assenza di confusione, sonnolenza, ecc.)

Informazioni per il paziente a domicilio

L'apparecchio che le è stato consegnato si chiama **saturimetro a ditale** e serve per misurare quanto ossigeno è presente nel sangue. Quando il polmone non funziona bene, la quantità di ossigeno trasportata dal sangue risulta bassa. Per questo motivo, sapere quanto ossigeno è presente nel sangue ci dà una informazione preziosa su quanto bene sta funzionando il polmone.

Come eseguire la misurazione della saturazione nel sangue.

Compiere questa misurazione con un **saturimetro a ditale** è molto semplice, ma bisogna rispettare alcune semplici procedure:

- Effettuare il test in penombra
- Tenere il dito fermo durante la misurazione
- Infilare il ditale sul polpastrello del dito indice e premere il pulsante di avvio
- Attendere qualche secondo, leggere il numero indicato con la sigla SpO2 e scriverlo su un foglio di carta
- Ripetere questa procedura sul dito indice e sul medio di entrambe le mani (4 misurazioni)
- Dei 4 valori scartare il più basso (es. 95, 97, 94, 98: eliminare il 94), sommare i tre rimanenti (es. $95 + 97 + 98 = 290$) dividere il risultato per 3 (es. $290 : 3 = 96,7$)
- Il valore ottenuto da questa operazione è il valore di saturazione (es. 96,7). Va annotato.

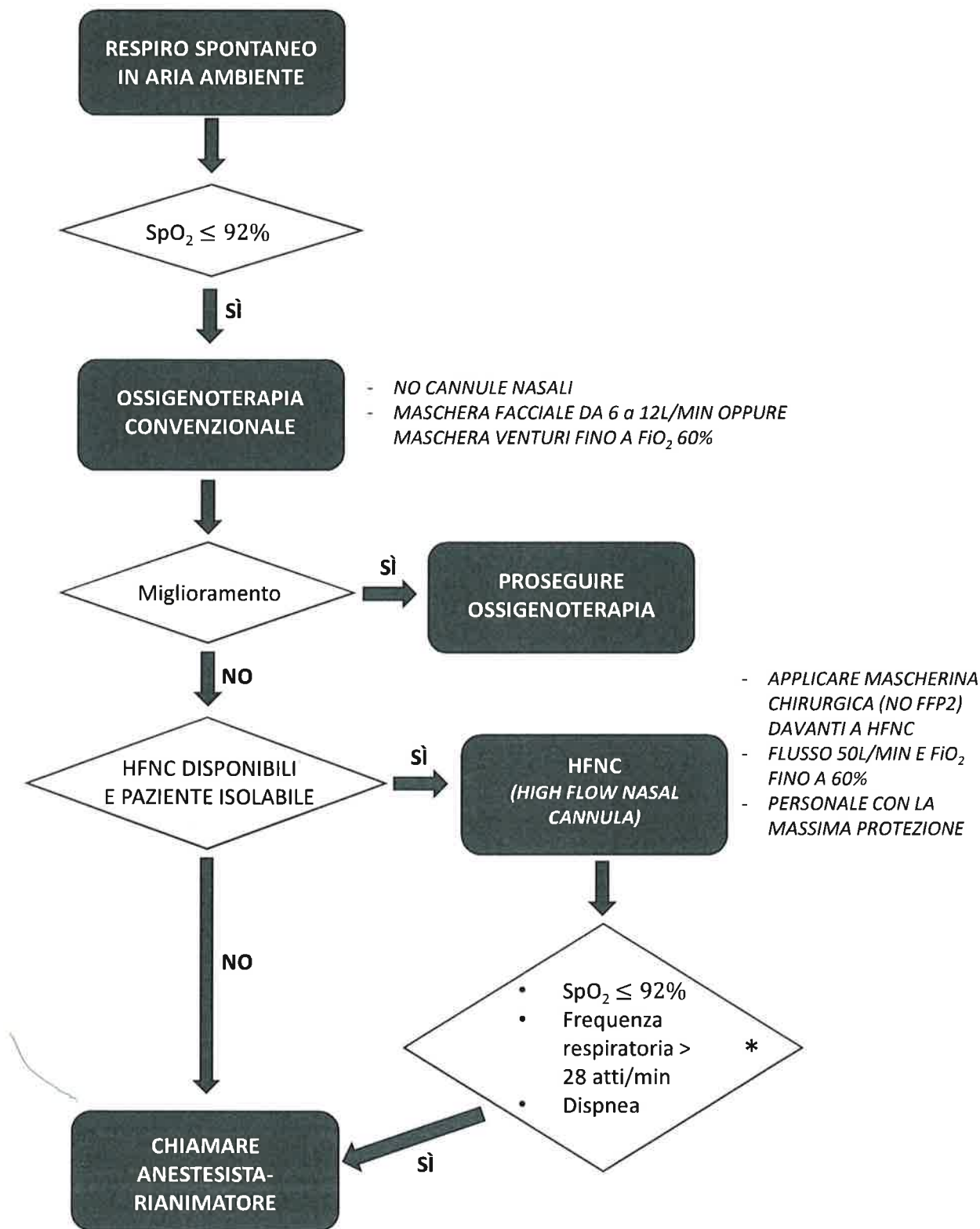
****Il MMG potrà effettuare il monitoraggio telefonico solo se il paziente è in grado di rilevare tutti i parametri riportati nella sezione dedicata al Monitoraggio.***

Indirizzi procedurali per la gestione del paziente con ARDS

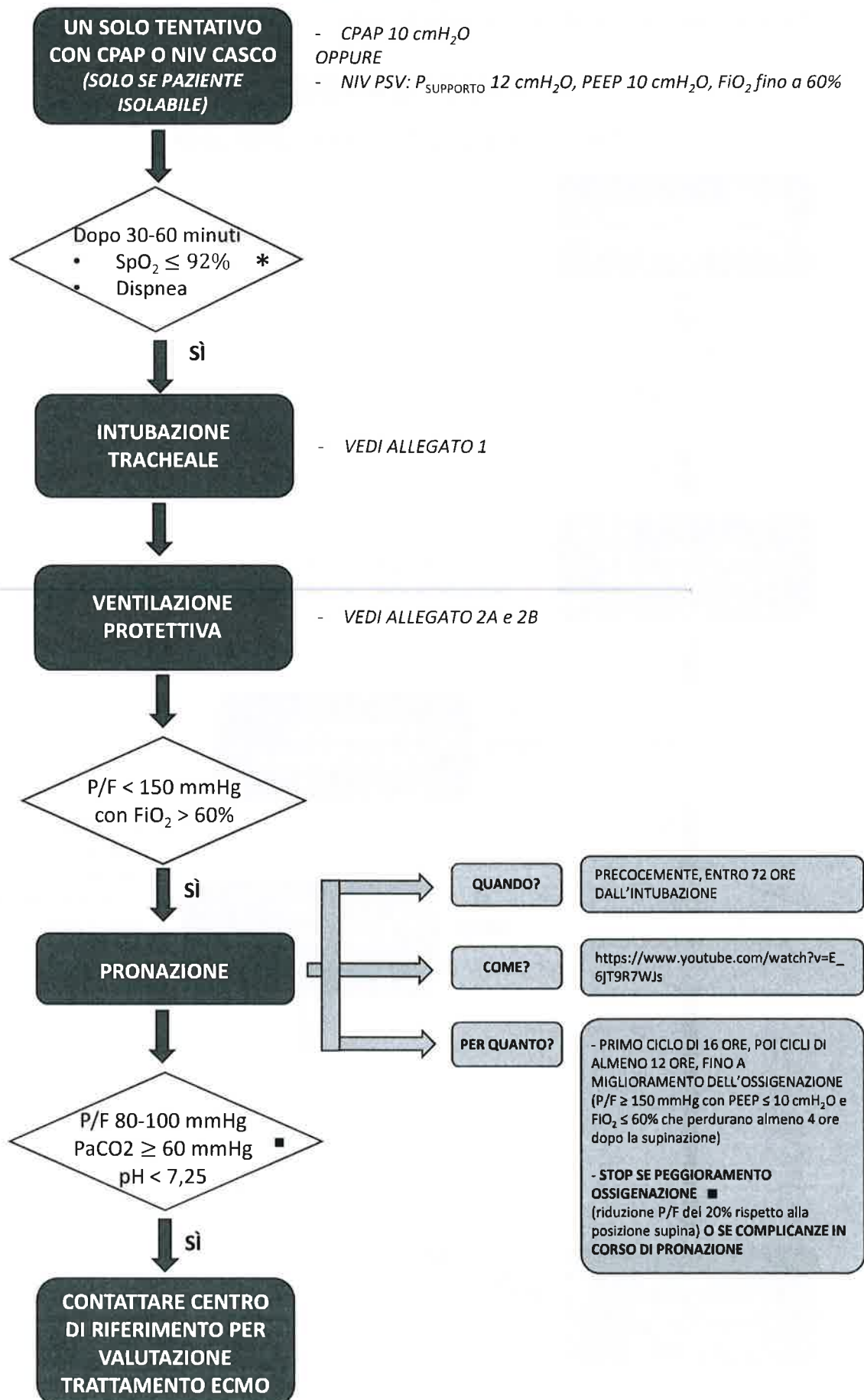
(quanto riportato vale per la situazione attuale e potrà essere soggetto ad aggiornamenti)

REPARTO MEDICO

CASO POSITIVO O SOSPETTO PER COVID 2019



TERAPIA INTENSIVA



INTUBAZIONE TRACHEALE

PRIMA

PROTEZIONE DEL PERSONALE

- Igiene mani
- DPI secondo procedura aziendale (Massima protezione)
- Minimo numero di operatori coinvolti
- Stanza a pressione negativa (se disponibile)

PREPARAZIONE

- Pianificazione chiara e precoce con definizione dell'algoritmo di gestione delle vie aeree previsto
- Preparazione farmaci e materiale
- Previsione difficoltà di intubazione
- Posizionare filtri su circuiti del ventilatore meccanico/circuiti manuali
- Sistema di aspirazione a circuito chiuso già montato sul circuito del ventilatore
- Se possibile utilizzare videolaringoscopio (meglio se monouso)

DURANTE

DINAMICHE DI TEAM

- Definizione ruoli dei membri dell'equipe
- Sorveglianza reciproca per potenziale contaminazione durante le manovre

ASPETTI TECNICI

- L'intubazione è a carico del membro più esperto del team
- Preossigenazione: utilizzare flussi di ossigeno più bassi possibile; maschera facciale ben aderente o presidio sovraglottico; evitare ventilazione in maschera con pallone autoespandibile e/o va-e-vieni; se il paziente è in NIV, utilizzarla come interfaccia per la preossigenazione
- Intubazione in sequenza rapida
- Awake intubation non consigliata; evitare anestesia topica delle vie aeree con nebulizzatori
- Curarizzazione profonda con Rocuronio a dosaggio massimale (1,2mg/kg) o Succinilcolina (1mg/kg)
- Iniziare la ventilazione a pressione positiva solo dopo aver verificato il corretto posizionamento e aver cuffiato il tubo

DOPO

- Evitare disconnessioni non indispensabili del circuito di ventilazione
- Se necessaria broncoaspirazione, indossare tutti i DPI e utilizzare la procedura di aspirazione assistita del ventilatore
- Stretta aderenza ai protocolli di decontaminazione/svestizione
- Igiene delle mani

VENTILAZIONE PROTETTIVA

IMPOSTAZIONI

- SEDAZIONE E CURARIZZAZIONE
- **VOLUME CONTROLLATO (consigliato)**
- VT 4-6 mL/Kg IDEAL BODY WEIGHT (IBW)*
- FR 16-26 ATTI/MINUTO
- PEEP/FiO₂ (TABELLA I)

N.B. Se pH < 7.25 e PaCO₂ > 55mmHg aumentare la FR non oltre 30

**IBW UOMINI = 50 + 0,91 x (Altezza cm – 152,4)
DONNE = 45,5 + 0,91 x (Altezza cm – 152,4)*

TABELLA I

Lower PEEP/higher FiO₂

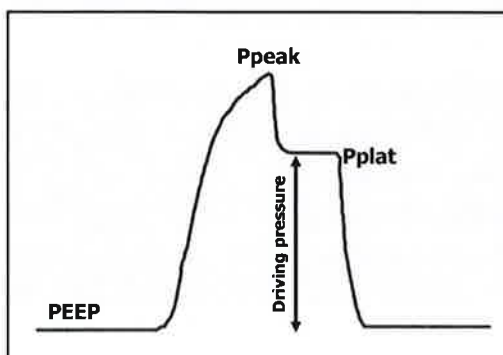
FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO ₂	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

TARGET

- SpO₂ 88-95%
- PaO₂ 55-80 mmHg
- P_{PLAT} ≤ 28 cmH₂O
≤ 32 cmH₂O se BMI > 30
- DRIVING PRESSURE ≤ 12 cmH₂O
(FIGURA 1) ≤ 14 cmH₂O se BMI > 30

FIGURA 1



VENTILAZIONE PROTETTIVA

IMPOSTAZIONI

- SEDAIONE E CURARIZZAZIONE
- **PRESSIONE CONTROLLATA**
- $PC_{SOVRAPEEP}$ 10-15 cmH₂O
12-18 cmH₂O se BMI > 30
- FR 16-26 ATTI/MINUTO
- PEEP/FiO₂ (TABELLA I)

N.B. Se pH < 7.25 e PaCO₂ > 55mmHg aumentare la FR non oltre 30

TABELLA I

Lower PEEP/higher FiO₂

FiO₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO₂	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

TARGET

- SpO₂ 88-95%
- PaO₂ 55-80 mmHg
- VT 4-6 mL/Kg IDEAL BODY WEIGHT (IBW)*

**IBW UOMINI = 50 + 0,91 x (Altezza cm – 152,4)
DONNE = 45,5 + 0,91 x (Altezza cm – 152,4)*

REFERENCES FLOW CHART 2019 nCoV

- Frat JP, Ragot S, Thille AW: High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2015 Oct; 373(14):1374-5. doi: 10.1056/NEJMc1508390.
- Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al: Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017 Aug 31; 50(2). doi: 10.1183/13993003.02426-2016.
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al for National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive endexpiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(4):327-336. doi: : 10.1056/NEJMoa032193.
- Fan E, Brodie D, Slutsky AS: Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018 Feb 20; 319(7):698-710. doi: 10.1001/jama.2017.21907.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC: Prone positioning in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):980-1. doi: 10.1056/NEJMc1308895.
- Combes A, Hajage D, Capellier G, et al for EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385.
- World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected interim guidance. January 2020.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. January 2020.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) or persons under investigation for 2019-nCoV in healthcare setting. February 2020. www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html.
- Livingston E, Bucher K, Rekito A: Coronavirus Disease 2019 and Influenza. *JAMA*. 2020 Feb 26. doi: 10.1001/jama.2020.2633.
- Gestione Vie Aeree SIAARTI. Covid-19. Controllo delle vie aeree. <http://www.siaarti.it/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI.aspx>.

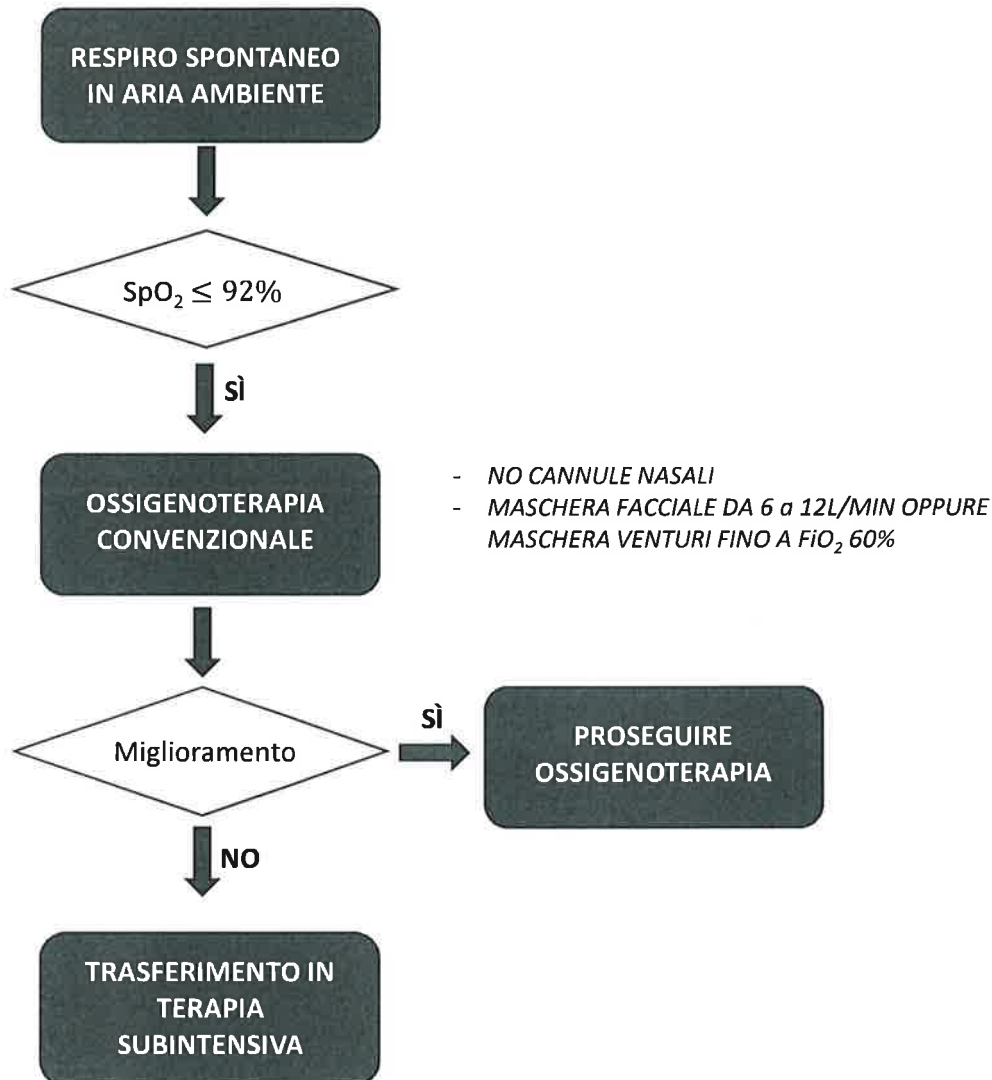
Indirizzi procedurali per la gestione del paziente con ARDS

(quanto riportato vale per la situazione attuale e potrà essere soggetto ad aggiornamenti)

Aggiornamento in caso di presenza di Terapia Semintensiva Respiratoria

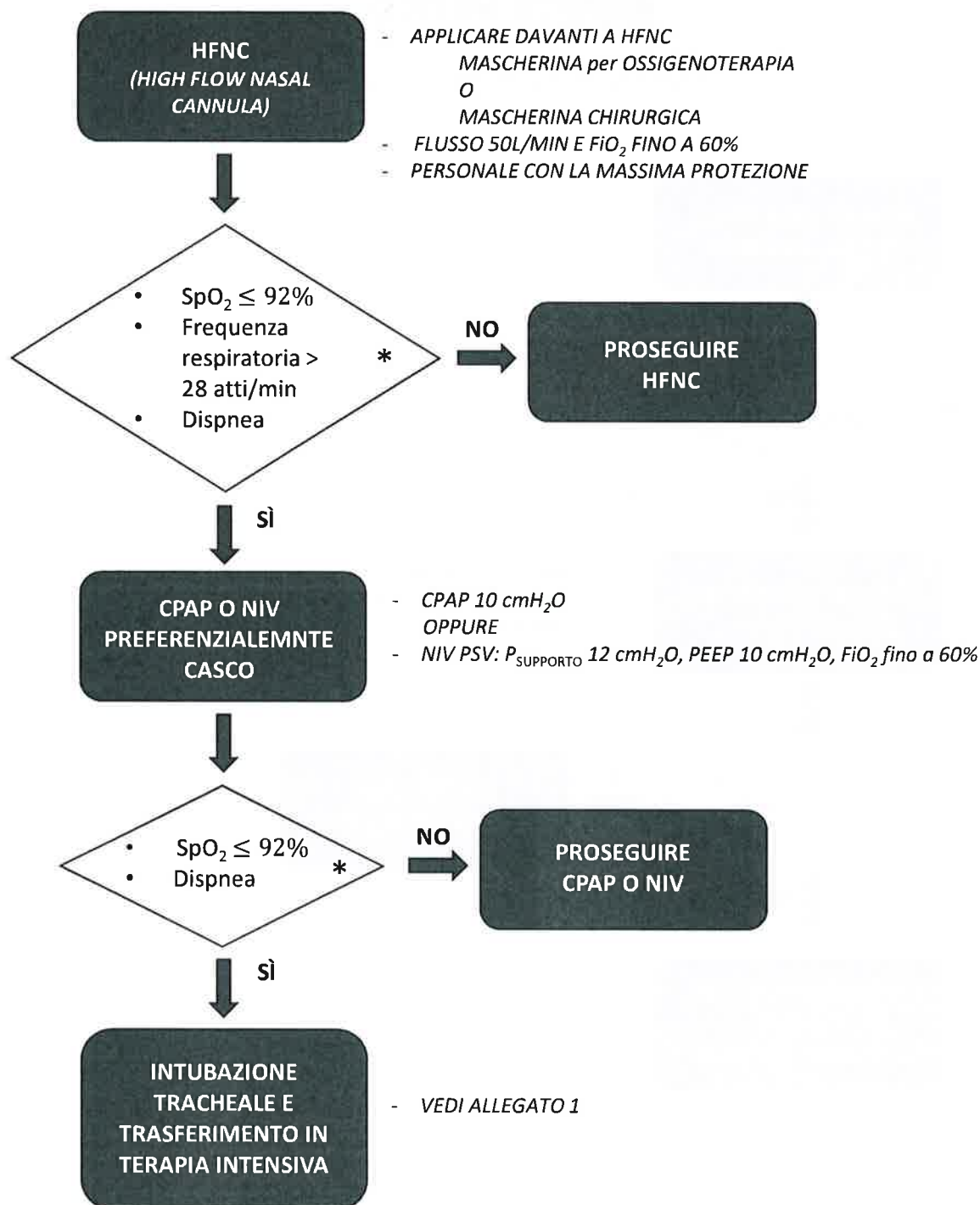
REPARTO MEDICO

CASO POSITIVO PER COVID 2019



Aggiornamento in caso di presenza di Terapia Semintensiva Respiratoria

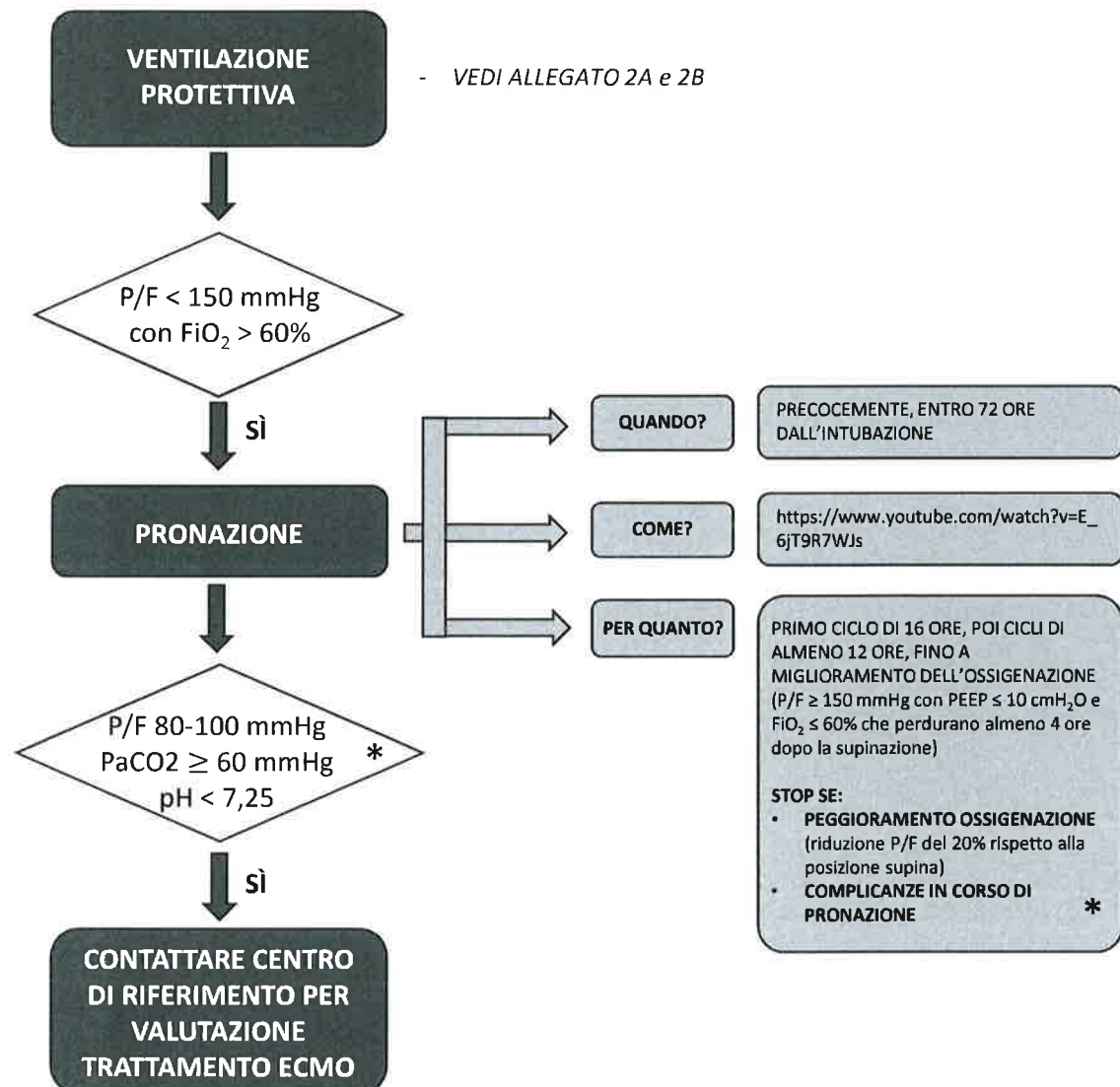
TERAPIA SEMINTENSIVA



* Sufficiente uno dei criteri

Aggiornamento in caso di presenza di Terapia Semintensiva Respiratoria

TERAPIA INTENSIVA



* Sufficiente uno dei criteri