



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
Lazzaro Spallanzani- IRCCS
Via Portuense, 292 - 00149 ROMA



**WHO Collaborating Center for clinical care, diagnosis, response and training
on Highly Infectious Diseases**

Protocollo di gestione clinica e raccolta dati dei casi confermati di Malattia da Infezione da Coronavirus – 2019 (COVID-19) nel paziente adulto

19 marzo 2020

**A cura dell'INMI COVID-19 group, con la collaborazione della Rete Regionale di Malattie infettive, dei
PS/DEA e delle Terapie Intensive**

Prefazione

Il 21 febbraio 2020, l'Istituto Superiore di Sanità ha confermato il primo caso di infezione autoctona da SARS-CoV-2 in Italia. Considerata la recente evoluzione del quadro epidemiologico italiano, si prevede che numerose strutture sanitarie si troveranno a gestire pazienti affetti da COVID-19.

Le procedure descritte nel presente documento possono essere considerate standard di riferimento nella predisposizione dei programmi di gestione assistenziale a livello nazionale.

Le raccomandazioni derivanti da tale protocollo si basano su evidenze limitate, non definitive e su opinioni di esperti.

Normativa di riferimento.

Circolare Ministero della Salute Prot 2619 del 29/02/2020 Linee di indirizzo assistenziali del paziente critico affetto da Covid-19 (Pubblicazione online 05/03/2020)

Circolare Ministero della Salute Prot 6607 del 28/02/2020 Documento relativo alla definizione di "Paziente guarito da Covid-19" e di "Paziente che ha eliminato il virus SARS-CoV-2"

ORDINANZA (G.U., N.50) della Presidenza del Consiglio dei Ministri dipartimento della Protezione Civile DEL 27/02/2020. Ulteriori interventi urgenti di protezione civile in relazione all'emergenza relativa al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. (Ordinanza n. 640). (20A01348)

Circolare Ministero della Salute Prot. 6337 del 27/02/2020 “Documento relativo ai criteri per sottoporre soggetti clinicamente asintomatici alla ricerca d'infezione da SARS-CoV-2 attraverso tampone rino-faringeo e test diagnostico.

Indice

- 1. Classificazione dei pazienti in base al quadro clinico di presentazione**
 - 1.1 Sindromi cliniche associate a COVID-19**
 - 1.2 Score di severità**
- 2. Definizione del setting assistenziale per un'appropriata gestione clinica**
- 3. Terapia antivirale**
- 4. Gestione clinica in base alla gravità del quadro clinico**
 - 4.1 Malattia non complicata**
 - 4.2 Polmonite lieve**
 - 4.3 Polmonite grave**
 - 4.4 ARDS**
- 5. Protocollo nazionale di raccolta dati clinici ed epidemiologici COVID-19**

Allegati:

Allegato 1: indicazioni per le procedure relative all'acquisizione dei farmaci per uso *off-label* lopinavir/ritonavir e cloroquina, e per farmaci disponibili per trattamento compassionevole

Allegato 2: *Modified early warning score (MEWS)*

Allegato 3: scheda di raccolta dati per la caratterizzazione clinica di pazienti con infezione acuta delle vie aeree (WHO/ISARIC) ammessi a eventuali trattamenti antivirali

Allegato 4: Report settimanale dei casi trattati distinti per tipologia del setting

1. Classificazione dei pazienti in base al quadro clinico di presentazione

Viene definito caso confermato un caso con conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2 effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità o presso i laboratori di riferimento regionali, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici presentati.

1.1 Sindromi cliniche associate a COVID-19: Criteri WHO

Definizioni di riferimento in aderenza alla direttiva WHO (*Interim Guidance* 20 gennaio 2020):

Malattia non complicata

- I pazienti con infezione virale del tratto respiratorio superiore non complicata possono presentare sintomi non specifici come febbre, malessere, tosse, faringodinia, congestione nasale, cefalea o dolore muscolare. Gli anziani e gli immunosoppressi possono presentare sintomi atipici. Questi pazienti non hanno alcun segno di dispnea, disidratazione o sepsi.

Polmonite lieve

- Paziente con polmonite (diagnosi clinica e/o radiologica) e nessun segno di polmonite severa. Il bambino con polmonite lieve ha tosse o difficoltà respiratorie + respiro veloce [respiro veloce (in atti/minuto): <2 mesi, ≥ 60 ; 2–11 mesi, ≥ 50 ; 1–5 anni, ≥ 40] e nessun segno di polmonite severa.

Polmonite severa

- Adolescente o adulto: febbre o sospetta infezione respiratoria, più una delle seguenti condizioni:
 - o frequenza respiratoria > 30 atti/minuto;
 - o dispnea;
 - o SpO₂ <90% in aria ambiente.
- Bambino: tosse o difficoltà respiratoria associata ad almeno una delle seguenti condizioni:
 - o cianosi centrale o SpO₂ <90% in aria ambiente;
 - o grave difficoltà respiratoria (ad esempio stridore, rientranza del torace di grado severo);
 - o ipomobilità del torace;
 - o altri indicatori di severità: incapacità di allattare o bere, letargia, perdita di coscienza o convulsioni.

N.B.: la diagnosi è clinica; l'imaging del torace è utile ad escludere complicazioni.

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome):

(definizione di Berlino – 2012)

- **Esordio:** sintomatologia respiratoria di nuova insorgenza o in peggioramento, entro una settimana dall'esposizione all'agente eziologico
- **Esami radiologici:** (radiografia, TC, ecografia polmonare): opacità bilaterali non riferibili a edema cardiogeno, versamenti, atelettasia, noduli polmonari

- **Origine dell'edema e dell'insufficienza respiratoria:** non riferibile a scompenso cardiaco o sovraccarico di liquidi. Necessaria accurata valutazione strumentale (es. Ecocardiografia) per escludere edema polmonare cardiogeno in assenza di fattori di rischio
- **Ossigenazione (adulti):**
 - ARDS lieve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ [con pressione positiva di fine espirazione (PEEP) o pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$]
 - ARDS moderata: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
 - ARDS grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
 - In caso di PaO_2 non disponibile, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ suggerisce ARDS (anche in paziente non ventilato)
- **Ossigenazione (bambini; OI = Oxygenation Index; OSI = Oxygenation Index utilizzando SpO_2):**
 - Bilevel NIV tramite *full face mask* o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$
 - ARDS lieve (in ventilazione invasiva): $4 \leq \text{OI} < 8$ o $5 \leq \text{OSI} < 7.5$
 - ARDS moderata (in ventilazione invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$ o $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$
 - ARDS grave (in ventilazione invasiva): $\text{OI} \geq 16$ o $\text{OSI} \geq 12.3$

Sepsi:

- Adulti: disfunzione d'organo pericolosa per la vita, causata da una risposta abnorme dell'ospite a infezione sospetta o accertata. I segni di disfunzione d'organo includono: stato mentale alterato, dispnea, tachipnea, bassa saturazione di ossigeno, oliguria o anuria, tachicardia, polso debole, estremità fredde, ipotensione arteriosa, esantema petecchiale, coagulopatia, trombocitopenia, acidosi, lattati elevati o iperbilirubinemia.
- Bambini: sospetta o comprovata infezione e ≥ 2 criteri SIRS, di cui uno deve essere rappresentato da: febbre, ridotta o aumentata conta dei globuli bianchi.

Shock settico:

- Adulti: ipotensione persistente nonostante adeguato riempimento del circolo, con necessità di utilizzo di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) $\geq 65 \text{ mmHg}$, associata ad un livello sierico di lattati $> 2 \text{ mmol / L}$.
- Bambini: qualsiasi ipotensione [pressione arteriosa sistolica (SBP) $< 5^\circ$ centile o $> 2 \text{ DS}$ al di sotto dei valori di riferimento per età] o ≥ 2 dei seguenti: stato mentale alterato; bradicardia o tachicardia [frequenza cardiaca (HR) < 90 battiti per minuto (bpm) o $> 160 \text{ bpm}$ nei neonati e HR $< 70 \text{ bpm}$ o $> 150 \text{ bpm}$ nei bambini]; refill capillare prolungato ($> 2 \text{ sec}$) o vasodilatazione con cute calda e con polso debole o scoccante; tachipnea; cute marezzata o rash petecchiale o purpurico; aumento dei lattati; oliguria; ipertermia o ipotermia.

1.2 Score di severità:

Vengono qui identificati strumenti operativi di valutazione clinica, finalizzati alla identificazione del setting assistenziale appropriato.

Per valutare i criteri di severità clinica dei pazienti con COVID-19, si può far riferimento ad alcuni score proposti dalla letteratura per valutare la severità delle polmoniti acquisite in comunità (CAP), quali il CURB-65 della British Thoracic Society, quello proposto dall'American Thoracic Society e il Pneumonia Severity Index.

Modified Early Warning Score (MEWS)

Modified Early Warning Score (MEWS) è la versione più aggiornata di un sistema di valutazione esclusivamente clinico, utilizzabile in contesti epidemici. Esiste una ricca letteratura sull'argomento. Nato con il nome di EWS (Early Warning Score), è stato successivamente rivisto e validato da uno studio di Subbe et al. nel 2001 [23]. La scala è utilizzata nei più diversi ambiti clinici e l'efficacia è stata dimostrata da numerosi studi:

- Lo studio di Rocha et al. (2016), eseguito su pazienti traumatizzati, mostra come, all'aumentare del valore della scala, aumenti anche l'instabilità clinica del paziente [21];
- Lo studio di Hammond et al. (2013) mette in luce come l'aumento del valore di questa scala, utilizzata alla dimissione dai reparti di terapia intensiva, sia direttamente proporzionale alla frequenza di un nuovo ricovero in rianimazione [10];
- lo studio di Koksai et al. (2016) evidenzia l'efficacia dello strumento per il monitoraggio dei pazienti in pronto soccorso; [13]
- infine, una versione ulteriormente modificata il *Pandemic Medical Early Warning Score (PMEWS)* è un sistema di valutazione esclusivamente clinico, utilizzabile come strumento di valutazione precoce in corso di pandemia [4].

Il MEWS è uno strumento di rapida e semplice applicazione, che fornisce un utile ausilio nella decisione della corretta allocazione del paziente, in base all'intensità di monitoraggio e cure richiesti.

Nel presente protocollo, viene proposta l'adozione di una scheda MEWS, opportunamente adattata e modificata per supportare ed uniformare le decisioni cliniche nell'ambito della gestione dell'epidemia di COVID-19.

N.B.: Altri score di severità possono essere considerati, in base alla preferenza del clinico ed ai protocolli già in atto localmente nelle ASL e nelle diverse strutture del sistema sanitario.

Nell'allegato 2 è riportata una flow-chart che definisce i criteri di utilizzazione dello score MEWS per la appropriata definizione del livello di intensità di cura. Per una più completa definizione del paziente critico vengono altresì definiti una serie di parametri sentinella, che potranno costituire un ulteriore eventuale supporto alla decisione clinica.

Si precisa che tali score di valutazione costituiscono solo strumenti operativi di supporto, ma non sostituiscono il giudizio clinico globale del medico che rimane fondamentale nella decisione.

2. Definizione del setting assistenziale per un'appropriata gestione

Nel presente documento, si propone un algoritmo decisionale secondo cui il setting di cure più adeguato viene identificato grazie all'utilizzo combinato di diversi strumenti di valutazione, in modo da tenere conto contemporaneamente:

1. Dei fattori prognostici sfavorevoli presenti "*a priori*" nello specifico paziente (età, comorbidità).

2. Degli score di classificazione della stabilità clinica e/o del rischio di aggravamento e di *outcome* sfavorevole, basati sulla valutazione multi-parametrica delle funzioni vitali, già ampiamente validati e utilizzati in letteratura, applicabili a diversi tipi di paziente acuto (MEWS).
3. Della presenza di caratteristiche cliniche di gravità peculiari della patologia COVID-19 e delle sue complicanze, che verranno identificate e valutate dal medico responsabile.
4. Della presenza di caratteristiche cliniche e/o abitative tali da rendere impossibile l'attuazione di misure di contenimento della diffusione di COVID-19 nella comunità (condizioni abitative, malattie psichiatriche, dipendenze da alcol o stupefacenti).

Nella fig. 1 è riportato lo schema di algoritmo gestione che prevede un utilizzo combinato di strumenti di valutazione, finalizzato all'attribuzione del *setting* appropriato.

3. Terapia antivirale

Allo stato attuale, non esistono farmaci antivirali registrati per l'utilizzo in pazienti affetti da COVID-19 e le evidenze riguardanti la possibile efficacia di principi attivi già utilizzati o in fase di sperimentazione per la cura di altre patologie sono scarse. Tuttavia, già dall'inizio dell'emergenza epidemica, nella Repubblica Popolare Cinese, numerosi pazienti hanno ricevuto, con indicazione *off-label* o per uso compassionevole, farmaci antivirali associati a potenziale beneficio per la cura di COVID-19. Inoltre, numerosi *trial* clinici sono attualmente in corso per testare l'efficacia di diversi farmaci. Considerata la potenziale gravità di tale patologia, specialmente nei pazienti con esteso coinvolgimento polmonare, è proposto, nel presente documento, l'utilizzo, in monoterapia o in combinazione, di uno tra tre diversi farmaci antivirali ad azione diretta, la cui efficacia nel paziente affetto da COVID-19, è attualmente in fase di sperimentazione clinica. I tre farmaci a cui si fa riferimento sono:

- Lopinavir/ritonavir, già ampiamente utilizzato, in combinazione con antiretrovirali, per il trattamento cronico dell'infezione da HIV.
- Cloroquina, farmaco registrato per l'utilizzo nella malaria, nell'amebiasi e in alcune malattie a patogenesi autoimmune.
- Remdesivir, farmaco antivirale già in fase di sperimentazione per il trattamento delle infezioni da virus Ebola.

Data la scarsità di evidenze cliniche riguardo all'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di tali farmaci nel paziente affetto da COVID-19, si impone una estrema attenzione, da parte del medico, nella decisione prescrittiva, tenendo in considerazione le possibili controindicazioni, il rischio di eventi avversi e le interazioni farmacologiche, queste ultime estremamente frequenti in caso di somministrazione di lopinavir/ritonavir. Inoltre, un *trial* randomizzato recentemente condotto nella Repubblica Popolare Cinese ha mostrato che l'aggiunta di lopinavir/ritonavir non era associata a differenze in termini di mortalità o miglioramento clinico rispetto allo *Standard of Care*. E' tuttavia possibile che l'utilizzo precoce del farmaco, in pazienti ancora clinicamente stabili, possa influenzare positivamente il decorso clinico. E' utile ricordare che gli specialisti in malattie infettive hanno maturato, nel corso degli anni, una considerevole esperienza nell'utilizzo del lopinavir/ritonavir e, in misura minore, della cloroquina e sono da considerare figure chiave nella decisione prescrittiva e nell'individuazione precoce di eventuali eventi avversi.

Per poter procedere alla somministrazione, sarà necessario ottenere il consenso informato da parte del paziente e l'approvazione del comitato etico e della propria direzione sanitaria. Sono forniti, in allegato al

presente documento, dei possibili format di consenso informato e di richiesta di autorizzazione destinati alla direzione sanitaria.

4. Gestione clinica in base alla gravità del quadro clinico

Malattia non complicata

Indicazioni aderenti alla direttiva WHO sulla gestione domiciliare di caso sospetto di COVID-19 (WHO Interim Guidance del 4 febbraio 2020)

Setting assistenziale

- La maggior parte dei pazienti che presenta queste condizioni cliniche può essere gestita a domicilio, in regime di isolamento fiduciario.
- Il ricovero ospedaliero, in regime di isolamento combinato (da contatto e *droplet*), può essere disposto qualora sussista almeno una delle seguenti condizioni associate ad un aumento del rischio di decorso grave di COVID-19: malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, malattia renale cronica, immunodepressione, diabete mellito, età > 70 anni, tabagismo, cirrosi epatica, obesità, malnutrizione, neoplasie attive/in trattamento, gravidanza a rischio.
- Nei casi in cui sussista il dubbio sul migliore setting delle cure, è utile sottoporre il paziente alla valutazione della SpO₂ periferica a riposo con pulsossimetro digitale ed al “*walking test*”. La saturazione a riposo ed il *walking test* permettono di valutare la funzionalità respiratoria basale e sotto sforzo. Il *walking test* si svolge facendo camminare il soggetto lungo una superficie piana per 6 minuti, oppure fino ad esaurimento delle energie o a segnali di superamento della capacità respiratoria o cardiovascolare (SpO₂, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione arteriosa). Durante tutta la durata dell’esame, viene misurata la SpO₂ periferica del soggetto con un pulsossimetro digitale. Inoltre, l’operatore sanitario osserva l’eventuale comparsa di dispnea, tachipnea o grave affaticamento. Tutte le volte che il paziente ha necessità di fermarsi, vengono misurati i parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria).
- Nel paziente che presenta desaturazione a riposo (SpO₂<95%) o in corso di *walking test*, è indicato il ricovero.
- Il *walking test* presenta alcune controindicazioni assolute e relative. Controindicazioni assolute sono un recente episodio di angina instabile o infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco, la dispnea a riposo, le tachiaritmie e qualsiasi aritmia grave. Altre controindicazioni sono l’angina stabile (la prova è sconsigliata in pazienti con COVID-19 e cardiopatia ischemica in generale) e l’ipertensione arteriosa grave (pressione sistolica > 180 mmHg o diastolica > 100 mmHg).
- Il *walking test* può essere somministrato dal personale infermieristico adeguatamente preparato. E’ importante, qualora si decida di avvalersi di tale procedura per l’algoritmo decisionale nei pazienti con COVID-19, predisporre un’area dedicata all’interno del pronto soccorso e un adeguato numero di operatori sanitari addestrati all’esecuzione ed interpretazione del test.
- Un’ulteriore indicazione al ricovero ospedaliero, è rappresentata dal riscontro di MEWS >1.
- E’ indicato inoltre il ricovero per i pazienti per i quali non può essere garantito il mantenimento dell’isolamento fiduciario a domicilio (pazienti senza fissa dimora, gravi disturbi psichiatrici, dipendenza da alcol o stupefacenti o qualsiasi condizione abitativa che pregiudichi la possibilità di attuazione delle norme di isolamento).

Gestione domiciliare: criteri di attuazione e standard operativi

- Garanzia della possibilità di mantenere le norme di isolamento domiciliare (vedi disposizioni WHO).
- Garantire un contatto telefonico quotidiano con un operatore sanitario addestrato, che avrà il ruolo di accertarsi dell'evoluzione delle condizioni cliniche del paziente.
- Mantenere l'isolamento domiciliare per 14 giorni e fino alla completa guarigione del paziente; alla fine delle 2 settimane, andrà confermata l'avvenuta clearance virale, ottenendo la negatività di almeno 2 test virologici (SARS-CoV-2 RT-PCR), effettuati su campioni di tampone naso-faringeo raccolti consecutivamente, a distanza di almeno 24 ore l'uno dall'altro.
- Limitare il più possibile il numero di *caregivers* incaricati di assistere il paziente affetto da COVID-19 (se possibile, un solo *caregiver*).
- Il *caregiver* dovrà essere un individuo in buona salute, che non presenti nessuna delle caratteristiche a rischio per lo sviluppo di malattia grave (descritte nel paragrafo precedente).
- Il *caregiver* dovrà essere istruito all'autovalutazione dei sintomi ed all'isolamento e immediata comunicazione all'autorità sanitaria, in caso di comparsa degli stessi.

Ricovero ospedaliero: standard operativi

- Ricovero con accesso diretto (senza passare da PS o DEA) in strutture di degenza per acuti, dedicate e preventivamente identificate, adeguatamente predisposte ed attrezzate a garantire il mantenimento delle misure di isolamento previste.
- Precauzioni standard e misure di isolamento combinate (contatto e *droplet*).
- Ove possibile, ricovero in stanza d'isolamento con pressione negativa e bagno dedicato.
- In caso di mancata disponibilità di stanze a pressione negativa, utilizzare preferibilmente stanze singole con bagno dedicato. Nell'utilizzo delle stanze a pressione negativa va data priorità a pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva.
- Valutare la possibilità di attuare isolamento di coorte.
- Utilizzo sistematico e rigoroso dei dispositivi di protezione individuale (DPI), da parte degli operatori sanitari che entrano in contatto con i casi.
- Rigorosa applicazione delle corrette procedure per indossare e rimuovere i DPI (procedure di vestizione/sgestizione), come descritto nell'apposita circolare ministeriale.
- Attuazione di protocolli operativi aziendali per i percorsi assistenziali dedicati per i pazienti affetti da COVID-19 (ad esempio per l'esecuzione di procedure di diagnostica per immagini), che evitino di mettere a rischio il personale sanitario e gli altri degenti.
- Procedure aziendali di sanificazione per agenti trasmessi da *droplet*.
- Procedure aziendali di trasporto campioni per agenti di livello BSL-2.
- Non consentite visite dall'esterno (se non tramite impianto citofonico dall'esterno).
- Limitare o, se possibile, evitare l'esecuzione di procedure in grado di generare aerosol.

Criteri per lo scioglimento dell'isolamento e/o la dimissione

- L'isolamento verrà sciolto in caso di guarigione clinica e presenza di almeno 2 test virologici negativi, effettuati su campioni di secrezioni respiratorie (es. tampone rinofaringeo), raccolti consecutivamente, a distanza di almeno 24 ore l'uno dall'altro.

- La dimissione dall'ospedale potrà essere disposta in caso di completa guarigione clinica (scomparsa di qualsiasi sintomo imputabile ad infezione da SARS-CoV-2).
- Per i pazienti ricoverati, nel caso sia soddisfatto il criterio clinico, ma non quello virologico, andrà prima verificata la possibilità dell'isolamento fiduciario, secondo i criteri descritti nei paragrafi precedenti. Nel caso tali criteri siano soddisfatti, il paziente potrà essere dimesso a domicilio.

Polmonite lieve

MEWS 1-2

Setting assistenziale

- Accesso diretto presso reparto di Malattie Infettive (senza passare da PS o DEA) o, presso unità di Medicina per Acuti, appositamente dedicate e adeguatamente predisposte ed attrezzate a garantire il mantenimento delle misure di isolamento previste.
- Mantenimento delle misure descritte per il paziente ricoverato per COVID-19 non complicata, ma a rischio di deterioramento clinico.

Diagnostica microbiologica aggiuntiva

Durante le infezioni da virus respiratori, sono ampiamente descritte le co-infezioni con altri patogeni respiratori. Inoltre, in corso di COVID-19, è spesso impossibile escludere clinicamente la possibilità di sovrainfezioni batteriche (ad esempio polmonite batterica). È pertanto raccomandato un approccio diagnostico attivo, volto ad identificare, e di conseguenza, a trattare precocemente tali coinfezioni/sovrainfezioni.

- Ricerca virus influenzali e/o PCR multiplex per patogeni respiratori su secrezioni respiratorie (es. tampone nasofaringeo).
- Almeno 2 emocolture per germi aerobi in concomitanza del picco febbrile (possibilmente prima dell'inizio o della modifica di eventuali terapie antibiotiche).
- Se disponibile, effettuare ricerca degli antigeni di Legionella e Pneumococco su singolo campione di urine.
- Se disponibile campione rappresentativo delle basse vie respiratorie (es. espettorato), eseguire esame batterioscopico (colorazione di Gram) e colturale per la ricerca germi comuni. E' fortemente sconsigliato mettere in atto procedure di induzione dell'espettorato, in quanto associate ad aumento del rischio di trasmissione di SARS-CoV-2.

Monitoraggio clinico

Gli operatori devono monitorare attentamente le condizioni cliniche e le funzioni vitali di tutti i pazienti ricoverati per COVID-19, avvalendosi anche di esami di laboratorio e di indagini strumentali, quando ritenuto necessario. L'obiettivo di tale monitoraggio è quello di garantire il rapido passaggio ad un livello di cure più intensivo, non appena si verifichi un deterioramento clinico dovuto alla malattia o ad un'eventuale complicanza intercorsa.

- Periodica rivalutazione clinica (1 volta a turno, 3 volte al giorno).

- Periodica registrazione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, SpO₂, GCS, temperatura corporea).
- Ricorso ad esame emogasanalitico arterioso quando ritenuto necessario (dispnea anche lieve, tachipnea, cianosi, riduzione della SpO₂ in aria ambiente, ipotensione, tachi/bradicardia, oliguria/anuria, alterazioni del sensorio).
- Ricorso ad esami emato-chimici quando ritenuto necessario, prestando attenzione ai segni analitici di disfunzione d'organo (funzionalità epatica e renale, disturbi elettrolitici, coagulazione) ed alle alterazioni emocromocitometriche e biochimiche che, dai dati pubblicati nelle casistiche cinesi, sono risultate associate ad un peggiore *outcome* clinico (leucocitosi/leucopenia, linfocitopenia, incremento LDH, ipoalbuminemia, incremento dei valori di proteina C reattiva e INR).
- Ricorso ad indagini radiologiche quando ritenuto necessario e, in particolare, nelle fasi precoci di comparsa di segni/sintomi di deterioramento clinico (in particolare, la TC torace senza mezzo di contrasto può evidenziare segni di polmonite virale e caratterizzarne l'estensione).
- Ricorso ad ecografia polmonare come strumento diagnostico rapido, semplice, non invasivo e che non richiede lo spostamento del paziente dal reparto di degenza. L'esame permette di individuare e quantificare l'interessamento interstiziale e/o interstizio-alveolare polmonare nel paziente affetto da COVID-19.
- Considerare la possibilità di fornire ai reparti dedicati alla gestione di pazienti affetti da COVID-19, la strumentazione e la formazione necessarie all'esecuzione dell'ecografia polmonare.
- Utilizzo di appositi score di instabilità clinica e/o di rischio di aggravamento clinico, volto a supportare i clinici nella decisione di assegnare il paziente ad una maggiore intensità di cure e di standardizzare ed uniformare le decisioni terapeutiche. Utilizzare la scheda MEWS "*Medical Early Warning Score*" modificata e adattata e altri parametri di valutazione secondo lo schema riportato in Allegato 2.
- Si dà indicazione a rilevare lo score MEWS per tutti i pazienti affetti da COVID-19 ogni qualvolta il paziente necessiterà di essere trasferito in un diverso setting (ad esempio Unità di Terapia Intensiva).

Terapia di supporto

- Uso di antipiretici quando necessario, secondo buona pratica clinica.
- Reidratazione preferibilmente per via orale
- Considerare uso di terapia antibiotica ad ampio spettro o mirata in base ai risultati degli esami microbiologici. La terapia andrà ponderata in base al quadro clinico del paziente, alle comorbidità ed alle interazioni farmacologiche (nella maggior parte dei casi andrà istituita una terapia empirica come per trattamento della polmonite comunitaria).
- Il paziente adulto affetto da polmonite lieve non necessita di O₂ terapia, che deve essere garantita qualora si dovesse verificare un deterioramento delle condizioni cliniche.

Terapia antivirale

Alcune limitate esperienze riportate in letteratura identificano un uso off-label per alcuni farmaci antivirali disponibili e registrati con altra indicazione.

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp, 2 cp ogni 12 ore, per una durata di 14 giorni. Il farmaco è attualmente somministrabile in uso *off-label*. Lopinavir/ritonavir potrà essere prescritto dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche o interazioni farmacologiche, che

potrebbero controindicarne l'utilizzo; per le interazioni farmacologiche, fare riferimento al sito www.hiv-druginteractions.org e/o alle linee guida della "European AIDS Clinical Society" (EACS), pubblicate nel 2019, consultabili all'indirizzo <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Per utilizzare lopinavir/ritonavir nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione della propria direzione sanitaria e il consenso informato dell'interessato (formati presenti in allegato 1). (In alternativa a lopinavir/ritonavir, si potrà utilizzare darunavir 600 mg 1 cp ogni 12 ore, in associazione con ritonavir 100 mg 1 cp ogni 12 ore, per un totale di 10 giorni, applicando per la prescrizione le stesse modalità di lopinavir/ritonavir).

E/O

- Cloroquina 500 mg ogni 12 ore per una durata di 10 giorni. In alternativa, è possibile utilizzare idrossicloroquina 200 mg ogni 12 ore. Cloroquina è attualmente somministrabile in uso *off-label*. Cloroquina potrà essere prescritta dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche (ad esempio deficit G6PDH) o interazioni farmacologiche, che potrebbero controindicarne l'utilizzo. Per utilizzare Cloroquina nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione della propria direzione sanitaria e il consenso informato dell'interessato (formati presenti in allegato).

Criteria per il trasferimento in area critica e/o sub intensiva (reparti con competenza nella gestione dell'insufficienza respiratoria acuta e nella ventilazione meccanica non invasiva)

- Comparsa di ipossiemia in aria ambiente (ad esempio SpO₂ <90%), dispnea, tachipnea (> 30 atti/min) tali da richiedere l'inizio di ossigenoterapia, oppure ipercapnia di nuova insorgenza.
- Rivalutazione clinica: MEWS 3-4.

Criteria per il trasferimento immediato in terapia intensiva

- Distress respiratorio, diagnosi di ARDS, grave insufficienza respiratoria
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva
- Shock cardiocircolatorio e insufficienza multiorgano (MOF)
- Agitazione grave, grave alterazione del sensorio
- Stato di male epilettico
- Impossibilità a garantire la pervietà delle alte vie respiratorie
- Aritmie gravi potenzialmente a rischio di arresto cardiocircolatorio
- Rivalutazione clinica: MEWS > 4

Criteria di dimissione ospedaliera e di scioglimento dell'isolamento

- La dimissione dall'ospedale potrà essere disposta in caso di completa guarigione clinica (scomparsa di qualsiasi sintomo imputabile ad infezione da SARS-CoV-2).
- L'isolamento verrà sciolto in caso di guarigione clinica e presenza di almeno 2 test virologici negativi, effettuati su campioni di secrezioni respiratorie (es. tampone nasofaringeo), raccolti consecutivamente, a distanza di almeno 24 ore l'uno dall'altro.

- Nel caso sia soddisfatto il criterio clinico, ma non quello virologico, andrà verificata la possibilità dell'isolamento fiduciario, secondo i criteri descritti nei paragrafi precedenti. Nel caso tali criteri siano soddisfatti, il paziente potrà essere dimesso a domicilio.

Polmonite grave

MEWS 3-4

Setting assistenziale

- Reparto di Malattie Infettive, di Pneumologia o di Medicina per Acuti – Terapia Sub-intensiva, dotato delle adeguate strumentazioni e competenze per la gestione dell'ossigenoterapia nel paziente grave e della ventilazione non invasiva, nonché dotato dell'adeguata struttura e preparazione del personale, necessarie per gestire pazienti gravi in regime di isolamento combinato. In considerazione dell'elevato numero di casi di insufficienza respiratoria associata a COVID-19, è necessario predisporre un'adeguata quantità di presidi per l'applicazione di "high-flow nasal oxygen", "continuous positive airway pressure" (cPAP) e ventilazione non invasiva (NIV), tali da garantire la massima sicurezza per i pazienti e per gli operatori sanitari. E' inoltre necessario fornire una rapida ed efficace formazione sui principi, le indicazioni e la gestione delle procedure citate, rivolta al personale medico ed infermieristico operante all'interno dei reparti COVID-19.

Diagnostica microbiologica aggiuntiva

In questo stadio della patologia, in base alle specifiche caratteristiche del singolo paziente ed al quadro clinico, i clinici dovranno, con un approccio ponderato, considerare eventuali altre patologie infettive, come causa o concausa del coinvolgimento polmonare. Tale raccomandazione è valida soprattutto per le polmoniti gravi insorte in pazienti giovani senza evidenti fattori di rischio, o per i quadri che mostrano un andamento clinico atipico o una recrudescenza dopo un iniziale miglioramento.

- Richiedere esami di diagnostica microbiologica come descritto nel paziente affetto da polmonite lieve.
- Considerare, in caso di quadro clinico compatibile, la ricerca di patologie di base non identificate (ad esempio infezione da HIV, infezione da *P. jirovecii*).
- Considerare, in caso di quadro clinico-epidemiologico compatibile, la possibilità di sovrainfezioni batteriche da germi comunitari e non (ad esempio polmonite da MRSA o bacilli Gram negativi *multidrug resistant* MDR).
- Considerare, in caso di quadro clinico compatibile, la possibilità di sovrainfezioni da microrganismi non comuni (ad esempio *Aspergillus* spp., la cui infezione polmonare è stata descritta come rara complicanza delle infezioni da virus influenzale e in casi di SARS trattati con terapia steroidea sistemica).

Monitoraggio clinico

- Periodica rivalutazione clinica, con frequenza da stabilire in base alla necessità.
- Incremento della frequenza nella registrazione dei parametri vitali.
- Monitoraggio emogasanalitico arterioso con frequenza da decidere in base all'andamento clinico.

- Utilizzo, nei pazienti in O₂ terapia con FiO₂ > 35%, oppure sottoposti ad O₂ terapia con cannule nasali ad alti flussi, oppure sottoposti a ventilazione non-invasiva, di dispositivi di monitoraggio continuo, non invasivo della SpO₂.
- Utilizzo, nei pazienti sottoposti ad O₂ terapia con cannule nasali ad alti flussi, oppure sottoposti a ventilazione non-invasiva, di dispositivi di monitoraggio elettrocardiografico continuo e monitoraggio pressorio non invasivo.
- Esecuzione di TC torace senza mezzo di contrasto in tutti i pazienti con insufficienza respiratoria.
- Utilizzo di ecografia polmonare come strumento alternativo diagnostico, di stadiazione e di monitoraggio in pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta correlata a COVID-19. I potenziali vantaggi sono la semplicità di esecuzione, la non invasività, la possibilità di esecuzione presso il reparto di degenza o la terapia intensiva, evitando i rischi del trasporto. Il principale svantaggio è quello di essere un esame estremamente operatore dipendente. L'esame può essere ripetuto più volte nell'arco del *follow-up* e permette di valutare rapidamente la risposta a manovre di reclutamento alveolare e ad altre procedure terapeutiche. Nel paziente con polmonite grave o ARDS correlata a COVID-19, l'ecografia polmonare non sostituisce la TC del torace, ma può costituire un valido ausilio per i pazienti che non possono essere spostati in un dato momento o che richiedono un monitoraggio ravvicinato dell'*imaging* polmonare.
- Considerare la possibilità di fornire ai reparti dedicati alla gestione di pazienti affetti da COVID-19 e polmonite grave o ARDS, la strumentazione e la formazione necessarie all'esecuzione dell'ecografia polmonare.
- In considerazione del coinvolgimento polmonare bilaterale tipico del paziente affetto da polmonite da COVID-19 e dell'insufficienza respiratoria, considerare, in particolare per i pazienti con fattori di rischio o con quadro clinico compatibile, l'esecuzione di un ecocardiogramma transtoracico, volto ad escludere una concomitante insufficienza cardiaca congestizia, a definirne le caratteristiche e la gravità e a identificare eventuali cause meccaniche (ad esempio valvulopatie).
- Utilizzo periodico del MEWS o comunque di altri score di instabilità clinica o predittivi di aggravamento clinico, come descritto precedentemente per il paziente affetto da polmonite lieve.
- Consulenza rianimatoria in caso di:
 - Frequenza respiratoria < 8 o > 30 atti/min;
 - Frequenza cardiaca < 40 o > 130 bpm;
 - Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg;
 - Temperatura corporea < 35 °C;
 - Ipossiemia definita da: PaO₂ /FiO₂ (con FiO₂ certa) ≤ 250 mmHg (rapporto non condizionato dall'età) o PaO₂ < 60 mmHg con 3 L/min O₂ o una FiO₂ > 0,4;
 - Ipercapnia in peggioramento o associata ad una acidemia (pH < 7,30);
 - pH < 7,30;
 - sviluppo di una oliguria con diuresi < 30 mL/ora;
 - alterazione dello stato di coscienza definita dalla perdita di due punti dalla scala di Glasgow;
 - crisi convulsive.

Terapia di supporto

Non ci sono linee guida definitive sull'uso della NIV nel paziente ipossiémico, tuttavia ove si imponga la necessità di adottare tali tecniche, è da tenere presente il possibile rapido deterioramento della ipossiémia. In considerazione dei rischi di fallimento della NIV è necessario gestire questi pazienti con immediata

disponibilità di personale in grado di effettuare l'intubazione endotracheale. E' importante considerare l'elevato rischio di fallimento e la necessità di attento monitoraggio per il potenziale, anche rapido, deterioramento clinico. Viene data indicazione a prevedere settori di degenza con caratteristiche di area critica/sub-intensiva a conduzione multidisciplinare, dove la gestione del paziente è affidata ad una collaborazione stretta e coordinata tra clinico e rianimatore.

- O₂ terapia: titolazione del flusso e/o della FiO₂, mirati a raggiungere un obiettivo di saturazione SpO₂ 92-96% nell'adulto (88-92% nel paziente affetto da BPCO) e SpO₂ ≥92-95 % nelle donne in stato di gravidanza.
- Utilizzo di adeguati dispositivi di interfaccia per O₂ terapia (cannule nasali, maschera facciale, maschera con reservoir).
- Ricorso ad ossigenoterapia (HFO) ad alti flussi in caso di ipossiemia grave (rispetto alla cPAP, è possibile erogare una maggiore FiO₂ ma i livelli di PEEP generati sono più bassi e vi è un potenziale aumento del rischio di diffusione di *droplets* e trasmissione per via aerea agli operatori sanitari).
- Ricorso a cPAP o NIV nei casi in cui non si riesca a raggiungere il *target* di SpO₂ prestabilito, oppure in caso di paziente tachipnoico (FR > 30 atti/minuto) in corso di O₂ terapia adeguatamente impostata.
- La scelta del tipo di approccio dipenderà dalle caratteristiche cliniche ed emogasanalitiche del paziente, dalla disponibilità nella specifica struttura, dall'esperienza del personale e dalla necessità di limitare al minimo la generazione di *droplets*.
- In caso si faccia ricorso alla cPAP, il casco rappresenta l'interfaccia di prima scelta rispetto alla maschera.
- Nel paziente insufficienza respiratoria ipossiémica, la cPAP tramite maschera e la NIV tramite maschera facciale/oronasale con filtro tra maschera e whisper, rappresentano metodiche di seconda e terza scelta, rispettivamente.
- In caso si ricorra alla NIV, adottare la corretta interfaccia ed impostazione, in base alle caratteristiche del caso.
- I nuovi sistemi sia di HFNO che di NIV hanno un'interfaccia che riduce al minimo la dispersione di *droplets* e la trasmissione per via aerea.
- Per indicazioni più approfondite, fare riferimento alle linee guida proposte dalla "Italian Thoracic Society" e dalla "Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva".
- Non devono essere sottoposti a NIV i pazienti con instabilità emodinamica, insufficienza multiorgano (MOF), alterazione dello stato di coscienza con incapacità di proteggere le vie aeree, ostruzione delle alte vie respiratorie.
- La decisione sul ricorso alla ventilazione meccanica invasiva spetta al rianimatore responsabile.
- Mantenere una bassa soglia per il ricorso alla consulenza rianimatoria (gestione multidisciplinare).
- Reidratazione per via endovenosa.
- Terapia antibiotica ad ampio spettro o, eventualmente mirata in base ai risultati degli esami microbiologici effettuati. Valutare la scelta dell'antibiotico in base all'epidemiologia locale (prevalenza di germi MDR), alla durata del ricovero, alle precedenti terapie antibiotiche, a fattori di rischio dello specifico paziente, alle colonizzazioni da germi MDR, oltre che alle specifiche caratteristiche cliniche, alle comorbilità ed alle interazioni farmacologiche.
- Considerare l'utilizzo dello steroide sistemico in caso di segni di incipiente deterioramento della funzionalità respiratoria (possibile dosaggio: metilprednisolone 1 mg/Kg/die frazionato in 2 dosi per 5 giorni, seguito da 20 mg ogni 12 ore per 2-3 giorni e, successivamente 10 mg ogni 24 ore per 2 giorni [29]).
- Condizioni che depongono a favore dell'inizio della terapia steroidea sistemica:

- Ipossia a riposo in aria ambiente ($SpO_2 < 93\%$, $pO_2 < 70$ mmHg)
- Frequenza respiratoria > 30 atti/minuto in aria ambiente
- P/F ratio ≤ 300 mmHg.
- Quadro TC caratterizzato da coinvolgimento interstiziale grave, esteso, bilaterale.
- Condizioni che impongono cautela nel decidere di iniziare la terapia steroidea sistemica:
 - Diabete mellito
 - Ipertensione refrattaria
 - Glaucoma
 - Epilessia, disturbi psichiatrici o *Delirium*
 - Emorragia gastrointestinale nel corso degli ultimi 3 mesi
 - Micosi invasive o infezioni fungine gravi in corso
 - Storia di necrosi ossea avascolare indotta da farmaci

Terapia antivirale

- Remdesivir (GS-57324) una volta al dì per via endovenosa, dose di attacco 200 mg/die (il primo giorno), seguita da dose di mantenimento 100 mg/die per 9 giorni [1] Il farmaco è attualmente somministrabile in uso compassionevole, previa richiesta a Gilead Science in Maryland. Attualmente disponibile in Svizzera. Non co-somministrare con lopinavir-ritonavir per le possibili interazioni del metabolismo (citocromo P450). *Per utilizzare remdesivir nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione del comitato etico del proprio ospedale e il consenso informato dell'interessato (format presenti in allegato 1).*

EVENTUALMENTE ASSOCIATO A

- Cloroquina 500 mg ogni 12 ore per una durata di 10 giorni. In alternativa, è possibile utilizzare idrossicloroquina 200 mg ogni 12 ore. Cloroquina è attualmente somministrabile in uso *off-label*. Cloroquina potrà essere prescritto dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche (ad esempio deficit G6PDH) o interazioni farmacologiche, che potrebbero controindicarne l'utilizzo. *Per utilizzare cloroquina nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione della propria direzione sanitaria e il consenso informato dell'interessato (format presenti in allegato 1).*

IN ALTERNATIVA, IN CASO DI NON DISPONIBILITA':

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp, 2 cp ogni 12 ore, per una durata di 14 giorni. Il farmaco è attualmente somministrabile in uso *off-label*. Lopinavir/ritonavir potrà essere prescritto dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche o interazioni farmacologiche, che potrebbero controindicarne l'utilizzo; per le interazioni farmacologiche, fare riferimento al sito www.hiv-druginteractions.org e/o alle linee guida della "European AIDS Clinical Society" (EACS), pubblicate nel 2019, consultabili all'indirizzo <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. *Per utilizzare lopinavir/ritonavir nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione della propria direzione sanitaria e il consenso informato dell'interessato (format presenti in allegato 1).* (In alternativa a lopinavir/ritonavir, si potrà utilizzare darunavir 600 mg 1 cp ogni 12 ore, in associazione con ritonavir 100 mg 1 cp ogni 12 ore, per un totale di 10 giorni, applicando per la prescrizione le stesse modalità di lopinavir/ritonavir).

E/O

- Cloroquina 500 mg ogni 12 ore per una durata di 10 giorni. In alternativa, è possibile utilizzare idrossicloroquina 200 mg ogni 12 ore. Cloroquina è attualmente somministrabile in uso *off-label*. Cloroquina potrà essere prescritto dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche (ad esempio deficit G6PDH) o interazioni farmacologiche, che potrebbero controindicarne l'utilizzo. *Per utilizzare cloroquina nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione della propria direzione sanitaria e il consenso informato dell'interessato (format presenti in allegato 1).*

Criteria di valutazione per il trasferimento in terapia intensiva

- Distress respiratorio, diagnosi di ARDS, grave insufficienza respiratoria
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva
- Shock cardiocircolatorio e insufficienza multiorgano (MOF)
- Agitazione grave, grave alterazione del sensorio
- Stato di male epilettico
- Impossibilità a garantire la pervietà delle alte vie respiratorie
- Aritmie gravi potenzialmente a rischio di arresti cardiocircolatorio
- MEWS > 4

Criteria per la dimissione ospedaliera o per l'assegnazione ad un livello intensità di cure minore

- La dimissione dall'ospedale potrà essere disposta in caso di completa guarigione clinica (scomparsa di qualsiasi sintomo imputabile ad infezione da SARS-CoV-2).
- L'isolamento verrà sciolto in caso di guarigione clinica e presenza di almeno 2 test virologici negativi, effettuati su campioni di secrezioni respiratorie (es. tampone nasofaringeo), raccolti consecutivamente, a distanza di almeno 24 ore l'uno dall'altro.
- Nel caso sia soddisfatto il criterio clinico, ma non quello virologico, andrà verificata la possibilità dell'isolamento fiduciario, secondo i criteri descritti nei paragrafi precedenti. Nel caso tali criteri siano soddisfatti, il paziente potrà essere dimesso a domicilio.
- Nel caso si vada incontro a raggiungimento della stabilità clinica, dei parametri vitali e in particolare respiratori (incluso SpO₂ ed emogasanalisi) in aria ambiente, o comunque al ritorno alle proprie condizioni respiratorie basali (pazienti con pneumopatie o cardiopatie croniche in ossigenoterapia cronica) ma persista la positività degli esami virologici (SARS-CoV-2 RT-PCR su campioni rappresentativi delle alte o basse vie respiratorie), il paziente potrà essere trasferito in un setting caratterizzato da una minore intensità di cure. In questa fase, infatti, non saranno più necessarie competenze avanzate nella gestione della malattia respiratoria acuta grave e della ventilazione non invasiva.
- La raccomandazione può essere estesa ai pazienti che, nel corso di un sostanziale e progressivo miglioramento dei parametri clinici e respiratori, presentino parametri vitali ed emogasanalitici stabili in corso di ossigenoterapia (ad esempio con maschera di Venturi - FiO₂ ≤ 28% - oppure cannule nasali - flusso ≤ 2 l/minuto)

ARDS

MEWS >4

Setting assistenziale:

- Unità di Terapia Intensiva con possibilità di garantire le misure di isolamento previste, oltre alle misure precauzionali specifiche del paziente affetto da COVID-19, trattato con ventilazione meccanica invasiva [ad esempio l'uso di Powered Air Purifying Respirator (PAPR) in caso di ventilazione in unità di terapia intensiva].
- Possibile gestione in reparti in grado di garantire supporto e monitoraggio di tipo "sub-intensivo" (per esempio in ambito pneumologico) per pazienti affetti da ARDS lieve ($200 < P/F < 300$ mmHg), trattati con NIV, che non presentino altre indicazioni alla ventilazione meccanica invasiva o al supporto intensivo delle funzioni vitali. Nel caso venga adottata questa soluzione, sarà necessario garantire la presenza di personale in grado di procedere tempestivamente alla intubazione endotracheale ed alla ventilazione meccanica invasiva.

Diagnostica microbiologica aggiuntiva

Nel caso della ARDS, valgono le stesse considerazioni fatte per il paziente affetto da polmonite grave. Va inoltre ricordato che la ARDS può presentare diversi fattori scatenanti di origine sia respiratoria che sistemica, che andranno accuratamente individuati in caso sussista il sospetto diagnostico. Inoltre, è necessario sottolineare che il paziente critico ricoverato in ambiente di terapia intensiva è ad elevatissimo rischio per lo sviluppo di infezioni correlate all'assistenza, tra cui: polmonite associata alla ventilazione meccanica, infezioni del torrente circolatorio associate alla presenza di cateteri venosi centrali e PICC (Peripheral-Inserted Central Catheters), infezioni delle vie urinarie, infezioni "primitive" del torrente circolatorio e infezioni da Clostridioides difficile. Inoltre, l'Italia è un Paese caratterizzato da un'elevata incidenza di infezioni da germi "multidrug-resistant" (MDR) e le unità di terapia intensiva sono incluse tra i reparti ad alto rischio per l'insorgenza di questi eventi. E' pertanto raccomandato, in aggiunta a quanto precedentemente detto per i pazienti affetti da polmonite grave:

- Nel caso di ricomparsa della febbre dopo un periodo di apiressia, di febbre persistente non spiegata dalle informazioni cliniche note o di qualsiasi segno clinico in grado di indurre il sospetto di infezione correlata all'assistenza, ricercare attivamente una diagnosi microbiologica.
- Mantenere gli specifici protocolli di sorveglianza attiva delle colonizzazioni da microrganismi MDR eventualmente presenti nella specifica unità di terapia intensiva.

Monitoraggio clinico

- Utilizzare protocolli di monitoraggio invasivo e/o non invasivo e di prevenzione delle complicanze, già utilizzati per l'ARDS nello specifico setting (terapia intensiva o sub-intensiva).
- Esecuzione di TC torace senza mezzo di contrasto in tutti i pazienti con insufficienza respiratoria.
- Esecuzione di TC torace senza mezzo di contrasto in tutti i pazienti con insufficienza respiratoria.
- Utilizzo di ecografia polmonare come strumento alternativo diagnostico, di stadiazione e di monitoraggio in pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta correlata a COVID-19. I potenziali vantaggi sono la semplicità di esecuzione, la non invasività, la possibilità di esecuzione presso il

reparto di degenza o la terapia intensiva, evitando i rischi del trasporto. Il principale svantaggio è quello di essere un esame estremamente operatore dipendente. L'esame può essere ripetuto più volte nell'arco del *follow-up* e permette di valutare rapidamente la risposta a manovre di reclutamento alveolare e ad altre procedure terapeutiche. Nel paziente con polmonite grave o ARDS correlata a COVID-19, l'ecografia polmonare non sostituisce la TC del torace, ma può costituire un valido ausilio per i pazienti che non possono essere spostati in un dato momento o che richiedono un monitoraggio ravvicinato dell'*imaging* polmonare.

- Considerare la possibilità di fornire ai reparti dedicati alla gestione di pazienti affetti da COVID-19 e polmonite grave o ARDS, la strumentazione e la formazione necessarie all'esecuzione dell'ecografia polmonare.
- In considerazione del coinvolgimento polmonare bilaterale tipico del paziente affetto da polmonite da COVID-19 e dell'insufficienza respiratoria, considerare, in particolare per i pazienti con fattori di rischio o con quadro clinico compatibile, l'esecuzione di un ecocardiogramma transtoracico, volto ad escludere una concomitante insufficienza cardiaca congestizia, a definirne le caratteristiche e la gravità e a identificare eventuali cause meccaniche (ad esempio valvulopatie).
- Utilizzo periodico del MEWS o comunque di altri score di instabilità clinica o predittivi di aggravamento clinico, come descritto precedentemente per il paziente affetto da polmonite lieve e grave.
- Utilizzo di score di gravità clinica validati per il paziente ricoverato in rianimazione.
- Stretta collaborazione multidisciplinare con rivalutazione quotidiana da parte delle diverse componenti dell'*équipe* (rianimatore, infettivologo, pneumologo, altri specialisti chiamati a gestire le complicità del caso).

Terapia di supporto

- Precoce ricorso alla ventilazione meccanica protettiva come per ARDS da polmonite virale interstiziale. Particolarmente indicata in caso di P/F ratio < 200 mmHg (ARDS moderata o grave).
- Considerare le ulteriori indicazioni alla intubazione endotracheale ed alla ventilazione meccanica (instabilità emodinamica, insufficienza multiorgano - MOF -, alterazione dello stato di coscienza con incapacità di proteggere le vie aeree, etc...).
- Ricorso alla ventilazione non invasiva (NIV) per pazienti affetti da ARDS lieve ($200 < P/F < 300$ mmHg) che non presentino altre indicazioni alla ventilazione meccanica invasiva.
- Terapia antibiotica empirica o mirata in base ai risultati degli esami microbiologici.
- In caso di peggioramento grave delle condizioni respiratorie e/o cardiocircolatorie, tale da porre il paziente in immediato pericolo di vita, ed attribuibile ad una infezione batterica o fungina correlata all'assistenza sanitaria, iniziare, dopo aver raccolto adeguati campioni biologici necessari al raggiungimento della diagnosi eziologica, una terapia antimicrobica empirica appropriata (basata sulla sindrome clinica, sulla gravità del quadro, sull'epidemiologia locale, sui fattori di rischio del paziente, sulle colonizzazioni, se conosciute, sulle precedenti terapie antimicrobiche effettuate, sulle comorbilità e sulle possibili interazioni farmacologiche).
- Supporto intensivo come da specifici protocolli interni all'unità di terapia intensiva o sub-intensiva.
- Utilizzo di steroidi sistemici fortemente consigliato per i pazienti affetti da ARDS (possibile dosaggio: metilprednisolone 1 mg/Kg/die frazionato in 2 dosi per 5 giorni, seguito da 20 mg ogni 12 ore per 2-3 giorni e, successivamente 10 mg ogni 24 ore per 2 giorni [29]).

- Considerare ECMO in caso di ipossia refrattaria alla ventilazione meccanica invasiva, su indicazione del rianimatore responsabile e secondo i criteri ECMONET, in accordo con il centro ECMO regionale.

Terapia antivirale

- Remdesivir (GS-57324) una volta al dì per via endovenosa, dose di attacco 200 mg/die (il primo giorno), seguita da dose di mantenimento 100 mg/die per 9 giorni [1] Il farmaco è attualmente somministrabile in uso compassionevole, previa richiesta a Gilead Science in Maryland. Attualmente disponibile in Svizzera. Non co-somministrare con lopinavir-ritonavir per le possibili interazioni del metabolismo (citocromo P450). *Per utilizzare remdesivir nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione del comitato etico del proprio ospedale e il consenso informato dell'interessato (format presenti in allegato 1).* (In alternativa a lopinavir/ritonavir, si potrà utilizzare darunavir 600 mg 1 cp ogni 12 ore, in associazione con ritonavir 100 mg 1 cp ogni 12 ore, per un totale di 10 giorni, applicando per la prescrizione le stesse modalità di lopinavir/ritonavir).

EVENTUALMENTE ASSOCIATO A

- Cloroquina 500 mg ogni 12 ore per una durata di 10 giorni. In alternativa, è possibile utilizzare idrossicloroquina 200 mg ogni 12 ore. Cloroquina è attualmente somministrabile in uso *off-label*. Cloroquina potrà essere prescritto dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche (ad esempio deficit G6PDH) o interazioni farmacologiche, che potrebbero controindicarne l'utilizzo. *Per utilizzare cloroquina nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione della propria direzione sanitaria e il consenso informato dell'interessato (format presenti in allegato 1).*

IN ALTERNATIVA, IN CASO DI NON DISPONIBILITA':

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp, 2 cp ogni 12 ore, per una durata di 14 giorni. Il farmaco è attualmente somministrabile in uso *off-label*. Lopinavir/ritonavir potrà essere prescritto dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche o interazioni farmacologiche, che potrebbero controindicarne l'utilizzo; per le interazioni farmacologiche, fare riferimento al sito www.hiv-druginteractions.org e/o alle linee guida della "European AIDS Clinical Society" (EACS), pubblicate nel 2019, consultabili all'indirizzo <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. *Per utilizzare lopinavir/ritonavir nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione della propria direzione sanitaria e il consenso informato dell'interessato (format presenti in allegato 1).* (In alternativa a lopinavir/ritonavir, si potrà utilizzare darunavir 600 mg 1 cp ogni 12 ore, in associazione con ritonavir 100 mg 1 cp ogni 12 ore, per un totale di 10 giorni, applicando per la prescrizione le stesse modalità di lopinavir/ritonavir).

E/O

- Cloroquina 500 mg ogni 12 ore per una durata di 10 giorni. In alternativa, è possibile utilizzare idrossicloroquina 200 mg ogni 12 ore. Cloroquina è attualmente somministrabile in uso *off-label*. Cloroquina potrà essere prescritto dopo aver accuratamente escluso la presenza di condizioni cliniche (ad esempio deficit G6PDH) o interazioni farmacologiche, che potrebbero controindicarne

l'utilizzo. Per utilizzare cloroquina nei pazienti affetti da COVID-19, sarà necessario ottenere l'autorizzazione della propria direzione sanitaria e il consenso informato dell'interessato (formati presenti in allegato 1).

Criteria di trasferimento verso un setting a minore intensità di cure

- Decisione stabilita dai rianimatori responsabili, secondo i protocolli aziendali, in accordo con le altre figure che partecipano alla gestione multidisciplinare (infettivologo, pneumologo, altri specialisti intervenuti nel corso del ricovero per gestire le complicanze verificatesi).

5. Protocollo nazionale di raccolta dati clinici ed epidemiologici COVID-19

In relazione a quanto previsto dall'Ocdpc n. 640 del 27 febbraio, si richiede la disponibilità delle Regioni e delle strutture sanitarie impegnate nella gestione dell'emergenza COVID-19 ad alimentare i flussi informativi necessari per la sorveglianza e coordinamento delle attività cliniche, come di seguito specificato:

1. Compilazione da parte dei clinici della scheda di valutazione MEWS (Allegato 2) al momento della presa in carico del paziente e della decisione di attribuzione del setting assistenziale appropriato. La scheda sarà trasmessa a cura della Direzione Sanitaria del Presidio attraverso un flusso informativo centralizzato direttamente alla Regione di appartenenza, seguendo le stesse modalità di flusso informativo della notifica di caso.
2. Redazione di una nuova MEWS ogni volta che, nel corso della gestione clinica, le condizioni del paziente impongono l'assegnazione ad un diverso setting assistenziale. (Vedi flow-chart allegato 2).
3. Per i pazienti candidabili al trattamento con farmaci antivirali, nell'Allegato 1 sono riportati, a titolo esemplificativo, moduli e procedure da seguire per l'autorizzazione al trattamento stesso. Si chiede la compilazione, da parte dei clinici che hanno in cura questi pazienti, del Case-Report form (CRF), secondo le indicazioni di cui all'Allegato 3. Dette schede di raccolta dati saranno basate sulla CRF WHO-ISARIC e andranno compilate all'ingresso del paziente presso il luogo delle cure e, successivamente, con cadenza quotidiana, fino alla dimissione dall'ospedale.
4. Trasmissione da parte delle Regioni di un Report settimanale riassuntivo dei pazienti con diagnosi confermata, suddivisi per tipologia assistenziale (Allegato 4).
5. Trasmissione da parte delle Regioni di un Report settimanale del tasso di utilizzo dei posti-letto programmati e dedicati all'emergenza epidemica, distribuiti per tipologia del setting e Presidio Ospedaliero.

La finalità della raccolta dati è di raggiungere una migliore comprensione dei quadri clinici della COVID-19, identificandone il decorso, le complicanze ed i fattori indicativi e predittivi di un peggioramento clinico, del passaggio ad un setting a maggiore intensità di cure e di un *outcome* sfavorevole. Questo permetterà di costruire algoritmi diagnostici e terapeutici più efficaci, basati sull'evidenza.

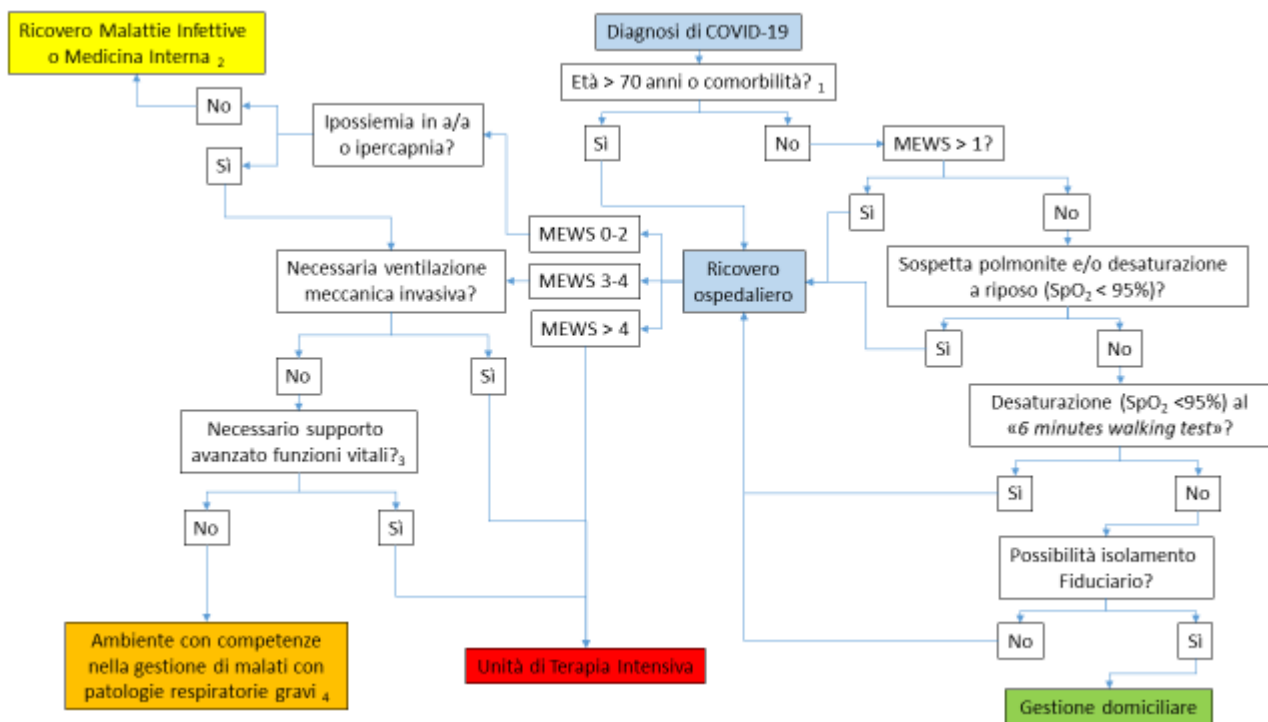


Figura 1:

Algoritmo per la decisione del setting delle cure da attribuire al caso confermato di COVID-19

1. **Comorbidità:** malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, malattia renale cronica, immunodepressione, diabete mellito, tabagismo, cirrosi epatica, obesità, malnutrizione, neoplasie attive o in trattamento, gravidanza a rischio.
2. **Ricovero Malattie Infettive o Medicina Interna:** unità di Medicina per Acuti, appositamente dedicate e adeguatamente predisposte ed attrezzate a garantire il mantenimento delle misure di isolamento previste.
3. **Supporto avanzato funzioni vitali:**
 - supporto del circolo con amine vasoattive O
 - terapia renale sostitutiva continua.
4. **Ambiente con competenze nella gestione di malati con patologie respiratorie gravi:**
 - competenza ed esperienza nella gestione di pazienti che richiedono supporto con elevate concentrazioni di ossigeno (FiO₂) E
 - competenza ed esperienza adeguata nell'individuare correttamente le indicazioni e controindicazioni all'utilizzo della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) ed invasiva E
 - competenza nell'impostazione corretta dei parametri e dell'interfaccia della NIV E
 - competenza nel monitoraggio del paziente trattato con NIV e nell'individuazione tempestiva del fallimento della stessa E
 - immediata vicinanza e disponibilità di personale in grado di procedere in sicurezza alla intubazione endotracheale ed alla ventilazione invasiva.

Bibliografia (presentata in ordine alfabetico)

- [1] **A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04280705. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?term=remdesivir&cond=COVID&draw=2&rank=3>.
- [2] **Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al.** Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *MBio*. 2018 Mar 6;9(2). pii: e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
- [3] **Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al.** A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- [4] **Challen K, Bright J, Bentley A, Walter D.** Physiological-social score (PMEWS) vs. CURB-65 to triage pandemic influenza: a comparative validation study using community-acquired pneumonia as a proxy. *BMC Health Services Research* 2007; 7: 33.
- [5] **Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F et al.** Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *The Journal of infectious diseases*. 2015 Dec 15;212(12):1904-13.
- [6] **Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, et al.** Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar 1;59(3):252-6.
- [7] **European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. Case definition for EU surveillance of COVID-19, as of 25 February 2020.** Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov>, visited on 28 February 2020.
- [8] **Gao J, Tian Z, Yang X.** Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- [9] **Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M.** The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020 Feb 24. pii: jbc.AC120.013056. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056.
- [10] **Hammond NE., Spooner AJ., Barnett AG., Corley A., Brown P., Fraser JF.** The effect of implementing a modified early warning scoring (MEWS) system on the adequacy of vital sign documentation, *Australian Critical Care*, 2013, 26(1):18-22.
- [11] **Harari SA, Vitacca M, Blasi F, Centanni S, Santus PA, Tarsia P.** Gestione pneumologica dei pazienti con infezione respiratoria da COVID-19. 8 Marzo 2020. Italian Thoracic Society, Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri, Italian Respiratory Society.
- [12] **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Jan 24.
- [13] **Köksal Ö, Torun G, Ahun E, Sığırılı D, Güneş SB, Aydın MO.** The comparison of modified early warning score and Glasgow coma scale-age-systolic blood pressure scores in the assessment of nontraumatic critical patients in Emergency Department, *Nigerian Journal of Critical Practice*, 2016, 19(6):761-765.

- [14] Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 17:105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- [15] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Lu H. *Biosci Trends*. 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020. [Epub ahead of print] PMID:31996494.
- [16] Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Ufficio 5: Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale. Aggiornamento Circolare 22.02.2020. Allegato 1. Definizione di caso di COVID-19 per la segnalazione. Available at http://www.inmi.it/wp-content/uploads/2020/02/Aggiornamento_Circolare_220220201-Copia.pdf, visited on February 28 2020
- [17] Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)—possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013 Oct 1;17(10):e792-8.
- [18] Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.; PALM Consortium Study Team. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993. Epub 2019 Nov 27.
- [19] 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019. Abstract in English, Chinese.
- [20] Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Feb 26;9(3). pii: E623. doi: 10.3390/jcm9030623.
- [21] Rocha T., Neves J., Viegas K. Modified early warning score: evaluation of trauma patients, *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2016, 69(5):906-911.
- [22] SIAARTI. Gestione del paziente critico affetto da Coronavirus: raccomandazioni per la gestione locale - versione 01. 0203/2020.
- [23] 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.
- [24] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [25] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance, 28 February 2020. Available at <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
- [26] WHO. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-2019). Revised guidance, 27 February 2020. Available at [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)), visited on 28 February 2020.

[27] WHO. Home care for patients with suspected novel coronavirus (COVID-19) infection presenting with mild symptoms, and management of their contacts Interim guidance, 04 February 2020. Available at [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts).

[28] Xu K, Cai H, Shen Y, et al. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 Feb 21;49(1):0. Chinese.

[29] Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia 2020 Feb 8;43(0):E007. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007.