SISTEMA SANITARIO REGIONALE
IRCCS
LAZZARO SPALLANZANI

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
"Lazzaro Spallanzani"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

REGIONE
LAZIO

Gestione clinica e terapeutica dei pazienti con COVID-19: presentazione dei flussi informativi e delle modalità di accesso centralizzato a farmaci sperimentali

Emanuele Nicastri

UOC Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cure

BM MI Regione Lazio

INMI «*L. Spallanzani*» IRCCS

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

Obiettivi - introduzione

- Costruire una intesa insieme con la Regione Lazio e ARES 118 , la rete di MI con i PS/DEA, e le Regioni, si fini di impiegare un approccio omogeneo nella predisposizione ed attuazione dei programmi straordinari per far fronte all'emergenza COVID-19.

- E' opportuno condividere protocolli basati su principi univoci per l'assistenza ai pazienti COVID-19, ai fini in modo da avere condotte assistenziali quanto più possibili uniformi, fermo restante le peculiarità e gli assetti organizzativi dei diversi servizi sanitari regionali.

- In questa prima fase dell'epidemia è stato fondamentale l'apporto dei PS DEA, dei reparti di Malattie Infettive e di Terapia intensiva dove sono concentrate professionalità e competenze di ordine epidemiologico e clinico utili all'attuale emergenza.

Obiettivi – 2 introduzione

- definire standard operativi di riferimento a cui attenersi, in modo da avere comportamenti assistenziali uniformi e appropriati, dando così anche una dimostrazione alla popolazione che viene garantita una risposta assistenziale adeguata;

- definire criteri per una gestione dei pazienti basata su un approccio multidisciplinare e la realizzazione di settori di degenza a carattere sub-intensivo a gestione comune;

- prevedere criteri per una modalità di collaborazione tra le strutture sanitarie impegnate nell'emergenza, in relazione al carico assistenziale soprattutto per quanto riguarda le unità di terapia intensiva.

Obiettivi 3 - protocollo

La funzione del protocollo potrà essere duplice:

- costituire un documento di riferimento, soprattutto per tutte le professionalità assistenziali straordinariamente impegnate nell'assistenza di questi pazienti, senza specifica esperienza in Malattie Infettive;

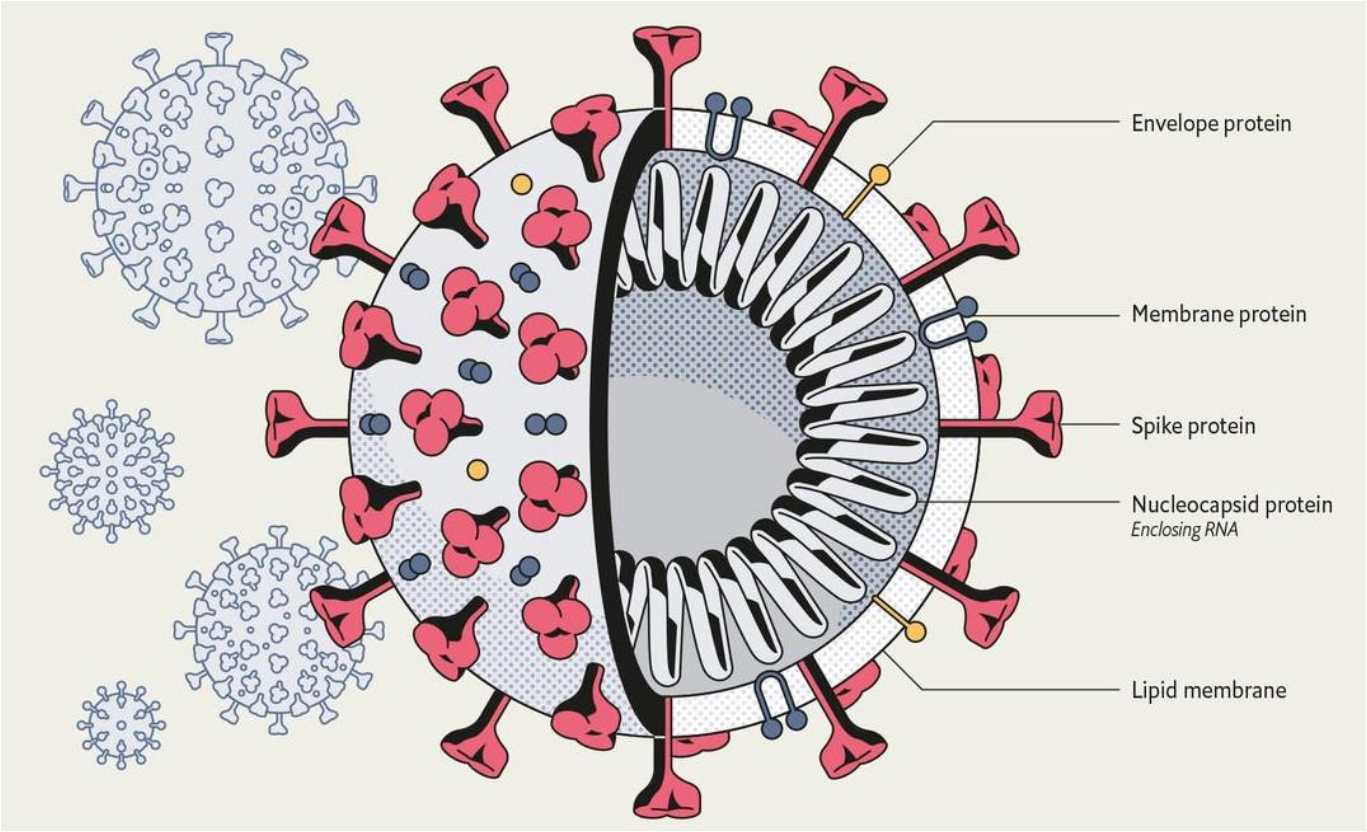
- uniformare i comportamenti per quanto riguarda l'utilizzo di terapie antivirali attraverso specifici protocolli, uniformando e facilitando le procedure di accesso autorizzativo.

Obiettivi – 4 Gestione dei dati

Le strutture sanitarie impegnate nella gestione dell'emergenza COVID-19 possono alimentare flussi informativi necessari per sorveglianza e coordinamento attività cliniche, permettendo di:

- avere il quadro clinico alla presa in carico del paziente, al setting assistenziale iniziale e successivo;
- Raccogliere dati dei pazienti sottoposti a trattamenti antivirali, attraverso la compilazione del Case-Report form (CRF WHO-ISARIC);
- Trasmettere a cura delle Regioni report settimanale riassuntivo dei pazienti con diagnosi confermata, suddivisi per tipologia assistenziale, tasso di utilizzo dei posti-letto programmati e dedicati all'emergenza epidemica, distribuiti per tipologia del setting e presidio ospedaliero.

SARS-CoV-2 STRUTTURA E CICLO VITALE



- Singolo filamento di RNA a polarità positiva (28-32 Kb)
- Proteina S (*Spike*) lega il recettore sulla cellula ospite (ACE 2 identificato come recettore)
- Iniziale traduzione poliproteina non strutturale che forma il complesso di replicazione-trascrizione

- 4 proteine strutturali (*Spike,* di membrana, *envelope* e nucleocapside)
- RNA polimerasi RNA-dipendente

GESTIONE CASO SOSPETTO (PS O TERRITORIO)

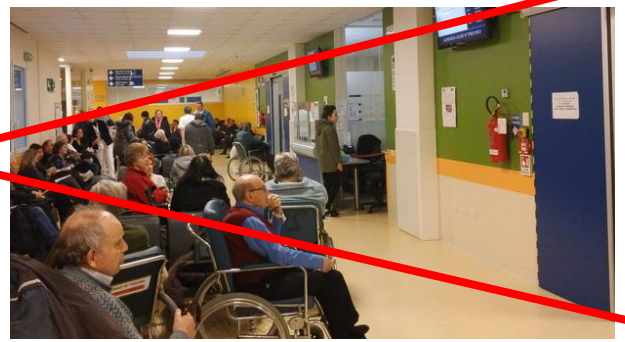
Ormai tutta l'Italia

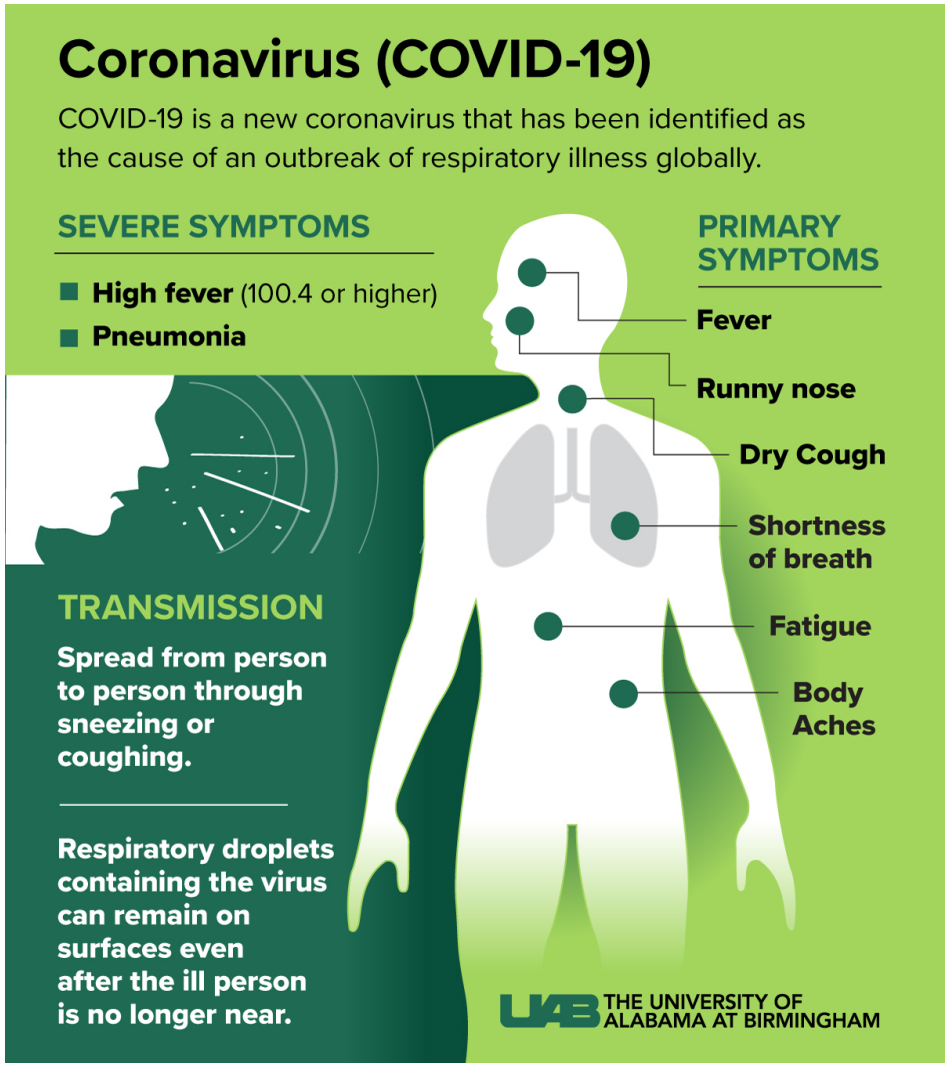
Link epidemiologico

+

Sintomi clinici

→ Caso sospetto





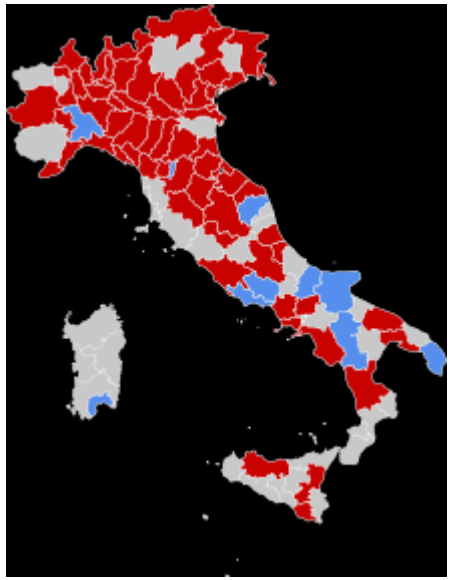
Regola principale: isolamento combinato!

<u>Disincentivare energicamente il ricorso autonomo alle strutture sanitarie e la permanenza nelle sale d'attesa</u>

APPROFONDIMENTO LINK EPIDEMIOLOGICO

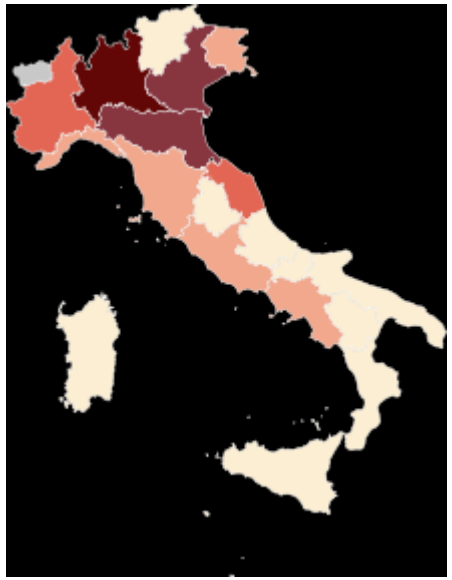
Esposizione al rischio nel corso degli ultimi 14 giorni:

- Contatto «stretto» con caso confermato o probabile di infezione da SARS-CoV-2
- Soggiorno o viaggio in «aree a rischio»
- Aver lavorato o frequentato struttura sanitaria che ha avuto in carico pazienti con infezione da SARS-CoV-2



Provinces with confirmed or suspected SARS-CoV-2cases (**2 March**)

- Confirmed cases reported (red)
- Suspected cases reported (blue)



Regions with confirmed or suspected SARS-CoV-2cases (**2 March**)

- Higher incidence is highlighted by darker colors

DEFINIZIONE CONTATTO STRETTO

- Qualsiasi operatore professionale che ha assistito un caso sospetto o confermato di SARS-CoV-2
- Contatto «faccia a faccia» o permanenza in luogo chiuso con caso sospetto o confermato di SARS-CoV-2
- Coabitazione con caso sospetto o confermato di SARS-CoV-2
- Aver viaggiato in aereo nella stessa fila o nelle due file antecedenti o successive di un caso sospetto o confermato di COVID-19, compagni di viaggio o persone addette all'assistenza, e membri dell'equipaggio addetti alla sezione dell'aereo dove il caso indice era seduto

PROCEDURE CASO SOSPETTO (MMG)

1. Tampone domiciliare oppure segnalazione caso al 112/118 (in base alla gravità)
2. Segnalare il caso da ricoverare al Dipartimento di Malattie Infettive del DEA di II livello territoriale
3. Isolamento per il tempo necessario a stabilire una strategia idonea per la gestione del caso (incluso utilizzo DPI, lavaggio frequente delle mani, areazione frequente degli ambienti)

RUOLO 112/118

1. Triage telefonico: conferma del caso sospetto
2. Comunicazione diretta alla UO di Malattie Infettive del DEA di II livello territoriale per concordare modalità di trasporto e tempi di arrivo
3. Trasferimento dei casi in ambulanza

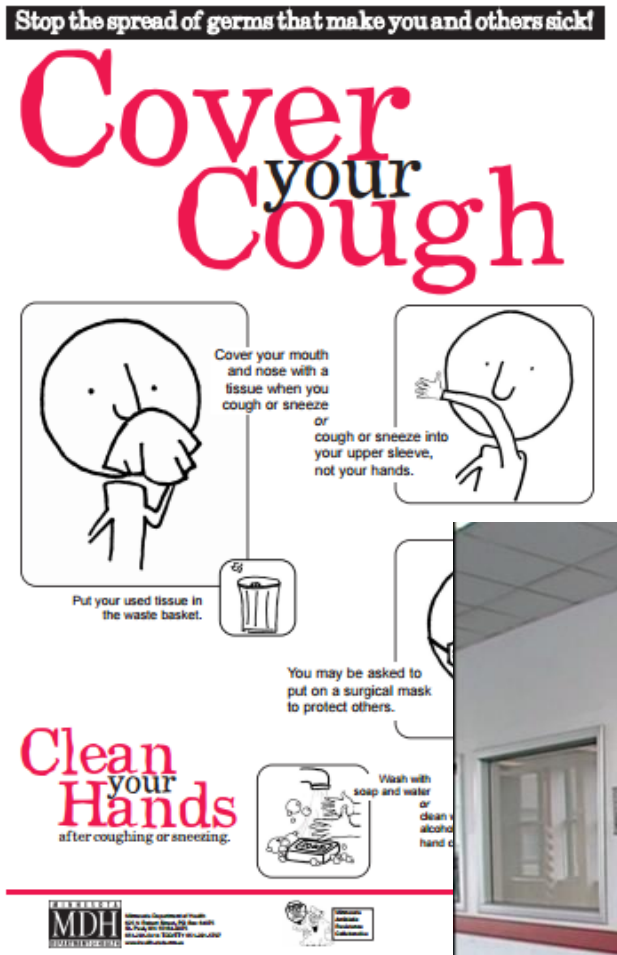
TRASPORTO:

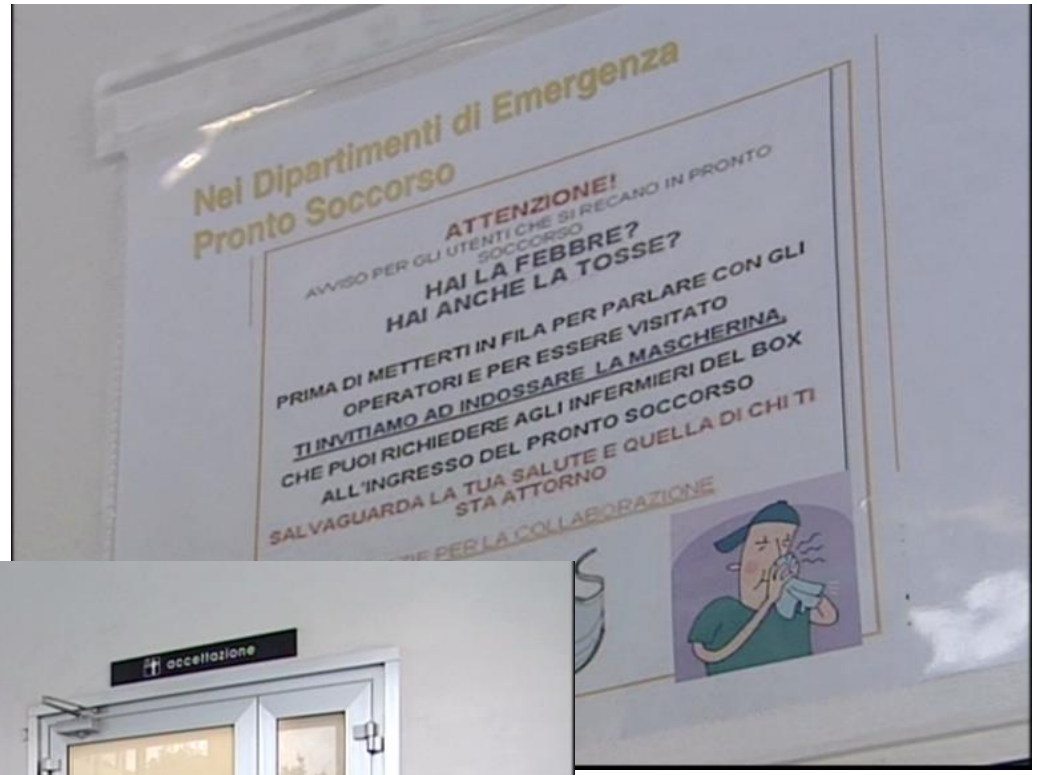
- Ambulanza con spazio tra vano autista e vano paziente
- Personale con DPI (maschera secondo procedura, protezione facciale, tuta protettiva, doppi guanti non sterili, protezione per gli occhi)
- Paziente deve indossare maschera chirurgica
- Pianificazione accurata
- Decontaminazione dopo l'utilizzo della ambulanza

PRONTO SOCCORSO - DEA

- Percorso immediato e area dedicata per il triage (per i pazienti che si recano autonomamente in PS lamentando sintomi respiratori)
- Percorsi dedicati per immediato accesso presso UO di Malattie Infettive per chi accede come caso «sospetto» o «confermato» di infezione da SARS-CoV-2 (pazienti trasportati in ambulanza e quindi già isolati)
- **Operatori**: corretto utilizzo DPI
- **Paziente**: mascherina chirurgica
- Corrette procedure di disinfezione e smaltimento rifiuti

Dedicated pathway for nCoV patients





Dedicated pathway for nCoV patients

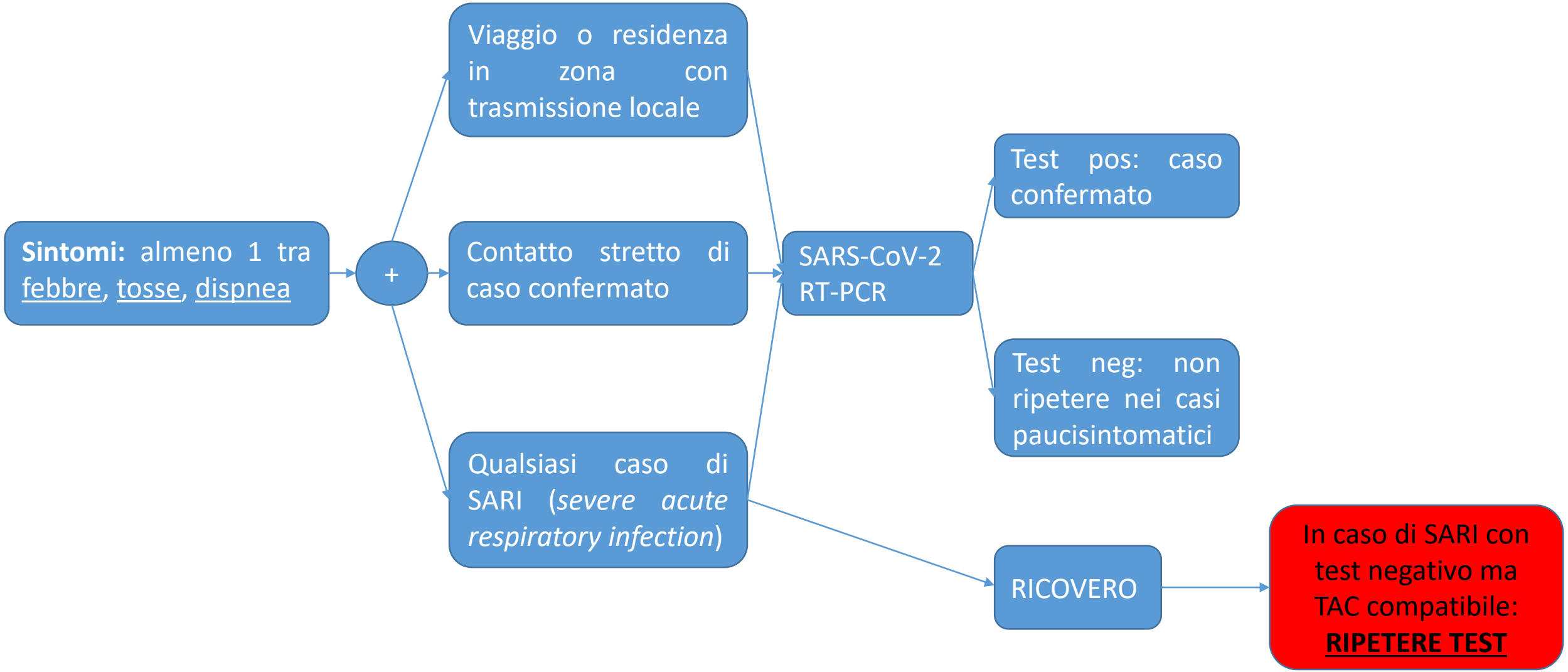
DEFINIZIONE

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.

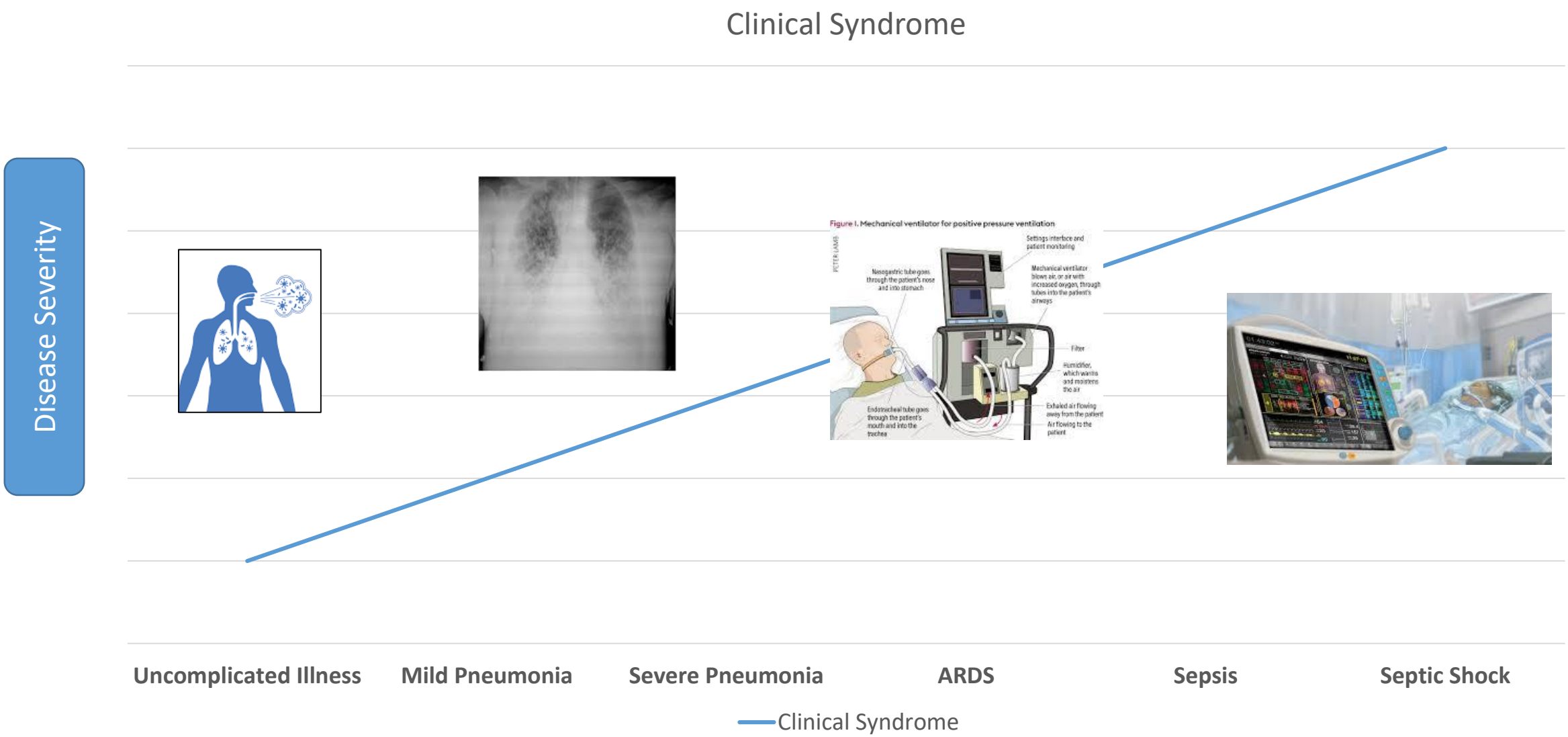
[1] Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Ufficio 5: Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale. Aggiornamento Circolare 22.02.2020. Allegato 1. Definizione di caso di COVID-19 per la segnalazione. Available at http://www.inmi.it/wp-content/uploads/2020/02/Aggiornamento_Circolare_220220201-Copia.pdf, visited on February 28 2020

APPROCCIO DIAGNOSTICO (ECDC)

Criteri per esecuzione di SARS-CoV-2 RT-PCR in PS



INFEZIONE DA SARS-CoV-2: SINDROMI CLINICHE



«TRIAGE» DEL CASO CONFERMATO

Obiettivi

1) Identificazione dei pazienti a rischio per outcome sfavorevole

2) Corretta destinazione del paziente in base al livello di cure richiesto

3) Scelte terapeutiche mirate

Elementi da considerare
Condizioni clinche e fattori di rischio individuali
Rischio di trasmissione dell'infezione alla comunità
Rischio di superamento delle effettive capacità delle strutture sanitarie (in caso di incremento del numero dei casi)

STRUMENTI

Classificazione clinica in base a gravità

Scale di valutazione stabilità clinica

Valutazione comorbilità

Condizioni abitative

MEWS: Modified Early Warning Score

DATI FISIOLOGICI (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, ≥ 5critico

Saturazione O_2 ____ in Aria ambiente |__| in O_2 terapia |__| _____ Lt/min

Rapporto PaO_2/FiO_2 _____

CLASSIFICAZIONE BASATA SULLA GRAVITA' DEL QUADRO RESPIRATORIO

- **Malattia non complicata**

  Sintomi non specifici come febbre, malessere, tosse, faringodinia, congestione nasale, cefalea o dolore muscolare

- **Polmonite lieve**

  Diagnosi clinica e/o radiologica senza segni di severità

- **Polmonite severa**

  Insufficienza respiratoria di qualsiasi grado

- **ARDS**

  Definita in base al quadro EGA (P/F < 300 mmHg con PEEP> 5 cm H_2O)

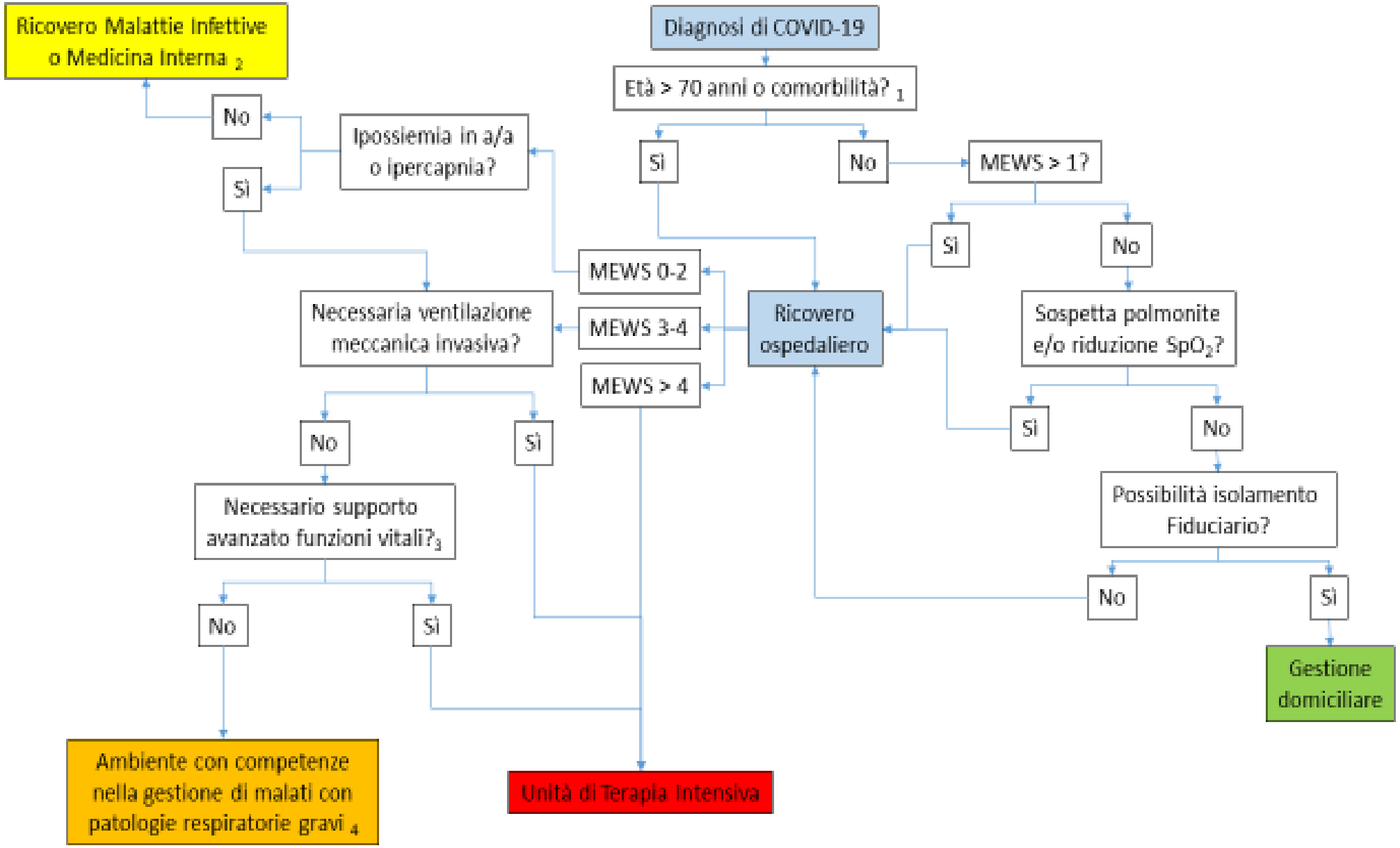
COMORBILITA' ASSOCIATE A DECORSO GRAVE

- Età avanzata
- Malattie cardiovascolari/ipertensione
- Pneumopatie croniche
- Diabete mellito
- Insufficienza renale cronica
- Immunodepressione
- Obesità
- Malnutrizione
- Tabagismo
- Neoplasie attive o in trattamento
- Cirrosi epatica
- Gravidanza a rischio

ISOLAMENTO FIDUCIARIO – FATTORI DA CONSIDERARE

- Condizioni abitative
- Disturbi psichiatrici
- Alcolismo
- Tossicodipendenza

SETTING DELLE CURE



MALATTIA NON COMPLICATA

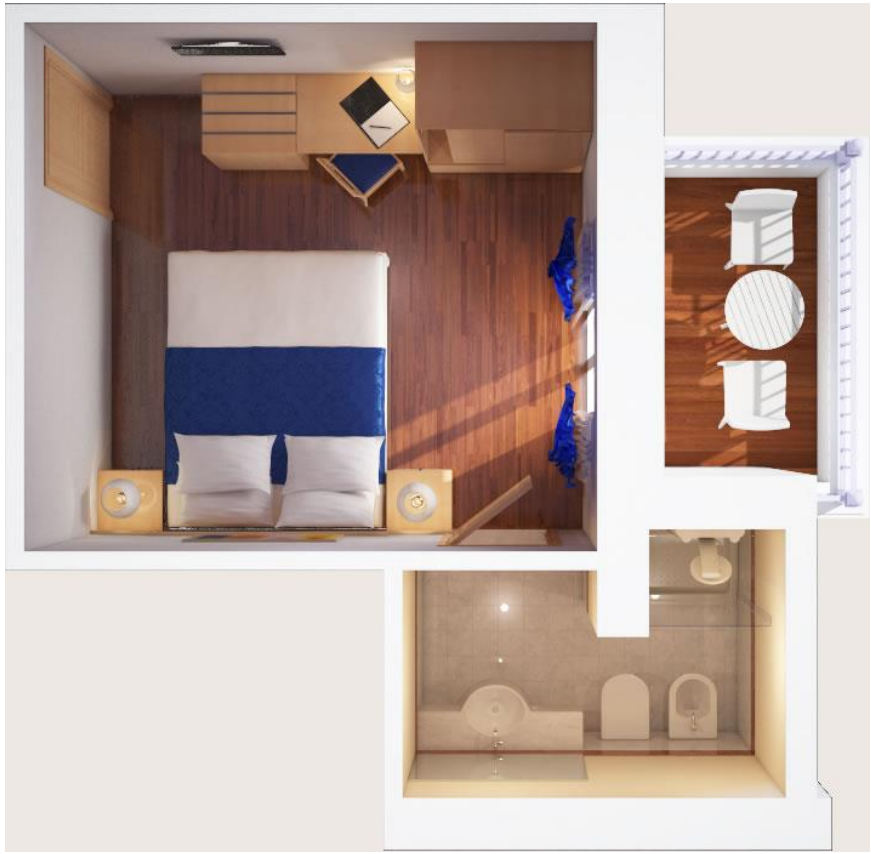
Obiettivi

- Stratificazione rischio deterioramento clinico
  - **Anamnesi**: età, **malattia cardiovascolare**, pneumopatia, diabete, malattia renale cronica, cirrosi ,neoplasie, immunodepressione, gravidanza, dipendenze
- Stratificazione rischio trasmissione in comunità
  - Fattori psicologici e sociali
  - Condizioni abitative

Il paziente con basso rischio di deterioramento e basso rischio di trasmissione, potrebbe essere gestito con isolamento domiciliare

GESTIONE DOMICILIARE

- Camera singola, ben ventilata
- Bagno privato, se possibile
- Se necessario *caregiver,* questo deve essere in buona salute e senza fattori di rischio
- Limitazione dei movimenti del paziente nell'abitazione
- Accurata e frequente igiene delle mani
- Disponibilità maschera chirurgica
- Utensili dedicati
- Disinfezione delle superfici
- Corretto smaltimento rifiuti
- Aggiornamento telefonico condizioni paziente
- Automonitoraggio per il *caregiver*



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

World Health Organization

INFECTION CONTROL DURANTE IL RICOVERO

Valide per qualsiasi stadio di malattia

Misure di prevenzione

- Precauzioni standard
- Isolamento droplet
- Isolamento da contatto

Possibile necessità di adattamento in relazione al setting (Unità di Terapia Intensiva)

Ulteriori misure
Stanze singole con area filtro
Lista degli operatori che accedono alla stanza durante ogni turno
Protocollo vestizione-svestizione affisse sulla porta della stanza dove è ricoverato il paziente
Procedure aziendali per esecuzione indagini di diagnostica per immagini
Nessuna visita (se non tramite apparecchio citofonico)
Trasporto campioni BSL-2
Evitare o quantomeno limitare le procedure in grado di aerosolizzare le secrezioni respiratorie del paziente infetto

Misure combinate isolamento

- Diagnosi confermata di
  - Monkey Pox
  - SARS-CoV
  - Avian Flu
  - MERS-CoV
  - SARS-CoV-2

- Doppi GUANTI
- SOPRACAMICE
- FILTRANTE FACIALE FFP2/3
- MASCHERA/PIANO FACIALE/OCCHIALI

Alto isolamento

`

- Diagnosi confermata di FEV:
  - Malattia da Virus Ebola
  - Malattia da Virus Marburg
  - Febbre di Lassa
  - CCHF
  - Meingoencefalite da virus Nipah

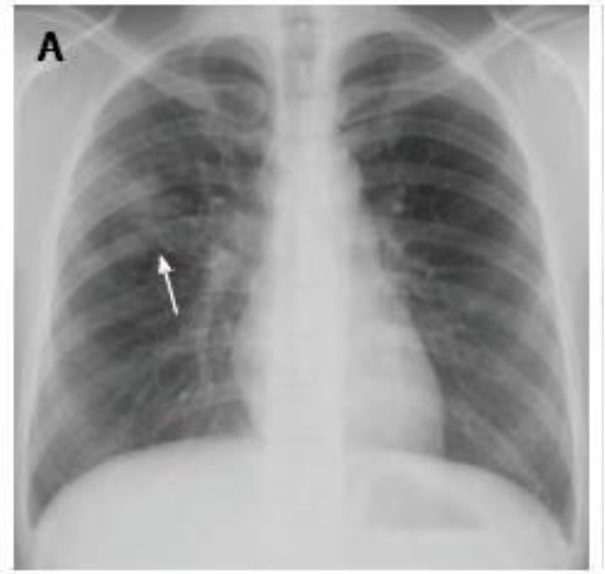
POLMONITE LIEVE

Caratteristiche:

- Diagnosi clinica o radiologica
- Nessun sintomo o segno di compromissione respiratoria

Metodi di gestione clinica:

- Ricovero ospedaliero
- Diagnostica microbiologica aggiuntiva:
  - Ricerca virus respiratori (virus influenzale o PCR multiplex)
  - Emocolture se febbre
  - Ricerca antigene urinario Pneumococco e Legionella
  - Esami microbiologici dell’espettorato se disponibili
  - Non effettuare espettorato indotto



TERAPIA ANTIVIRALE

- Nella polmonite da COVID-19 si dà indicazione ad iniziare trattamento con farmaci antivirali sperimentali.
- Nella polmonite lieve
  - Uso *off-label* di **Lopinavir/ritonavir** 200/50 mg 2 cp ogni 12 ore per 14 giorni

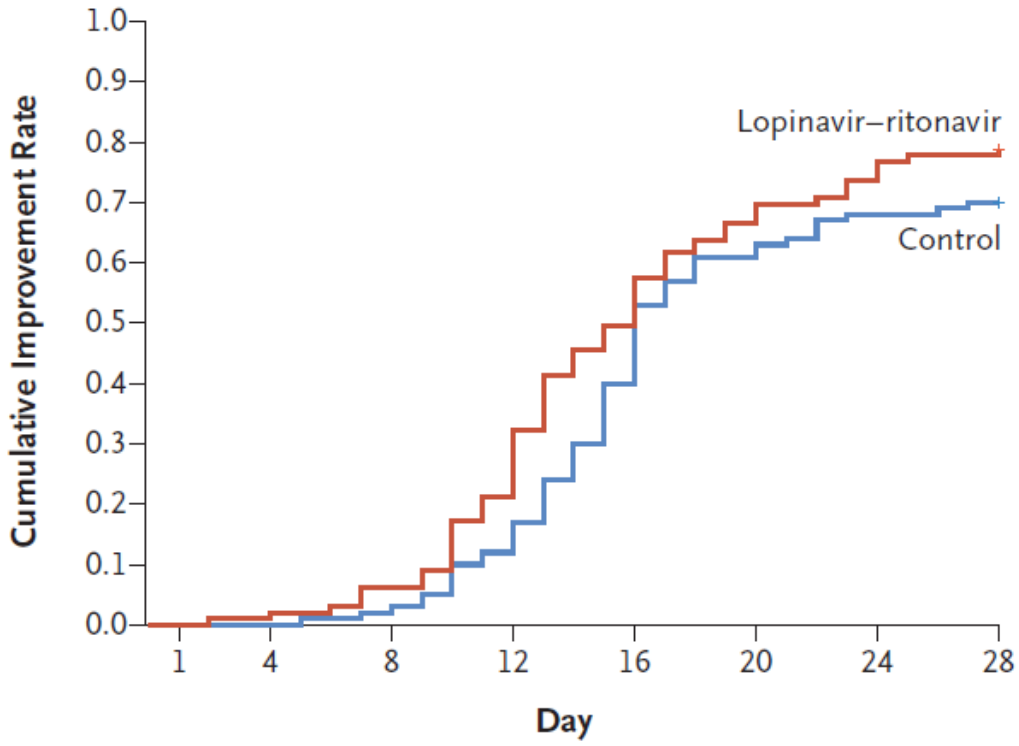
  E/O

  - Uso *off-label* di **Clorochina fosfato** 500 mg ogni 12 ore per 10 giorni

  OPPURE

  - Uso *off-label* di **Idrossiclorochina** 200 mg ogni 12 ore per 10 giorni

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19



No. at Risk

Lopinavir–ritonavir	99	98	93	78	50	33	26	22
Control	100	100	98	88	60	39	32	30

Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

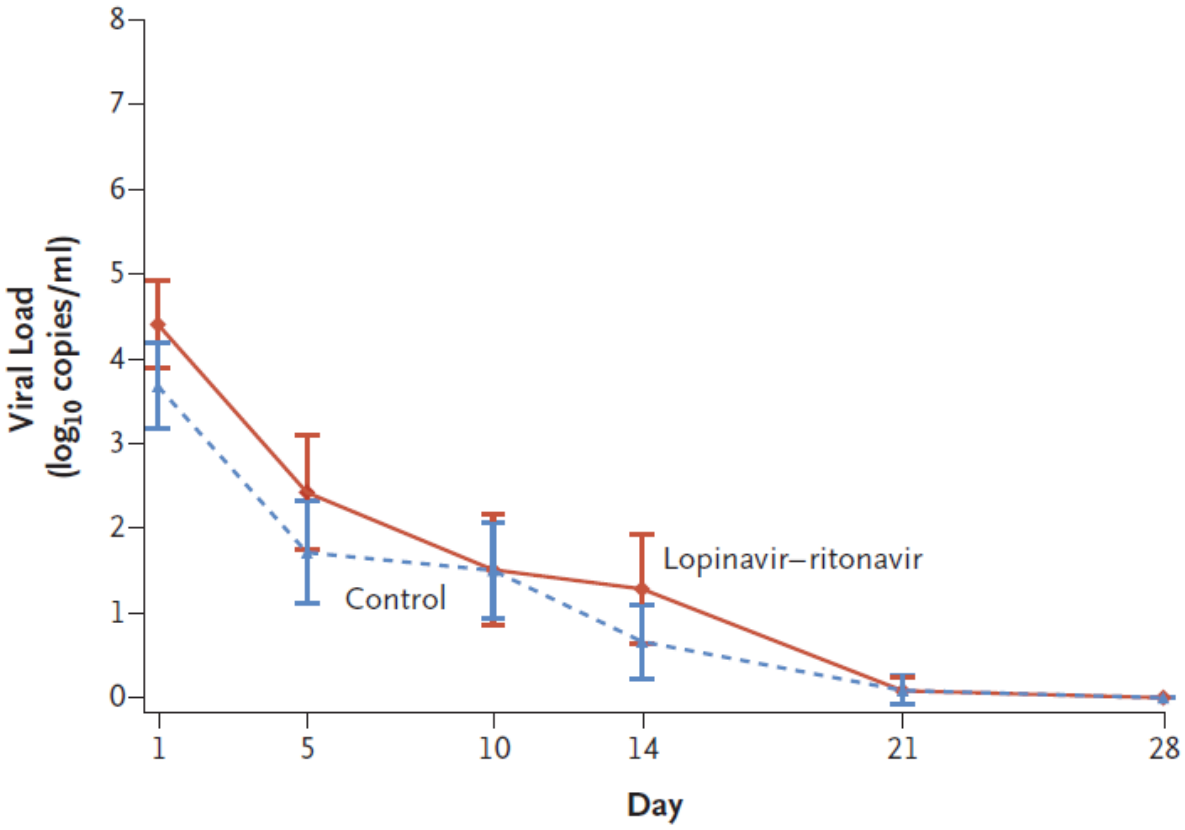


Figure 3. Mean Change from Baseline in SARS-CoV-2 Viral RNA Load by qPCR on Throat Swabs.

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

This randomized trial found that lopinavir–ritonavir treatment added to SOC was not associated with clinical improvement or mortality in seriously ill patients with Covid-19 different from that associated with standard care alone.

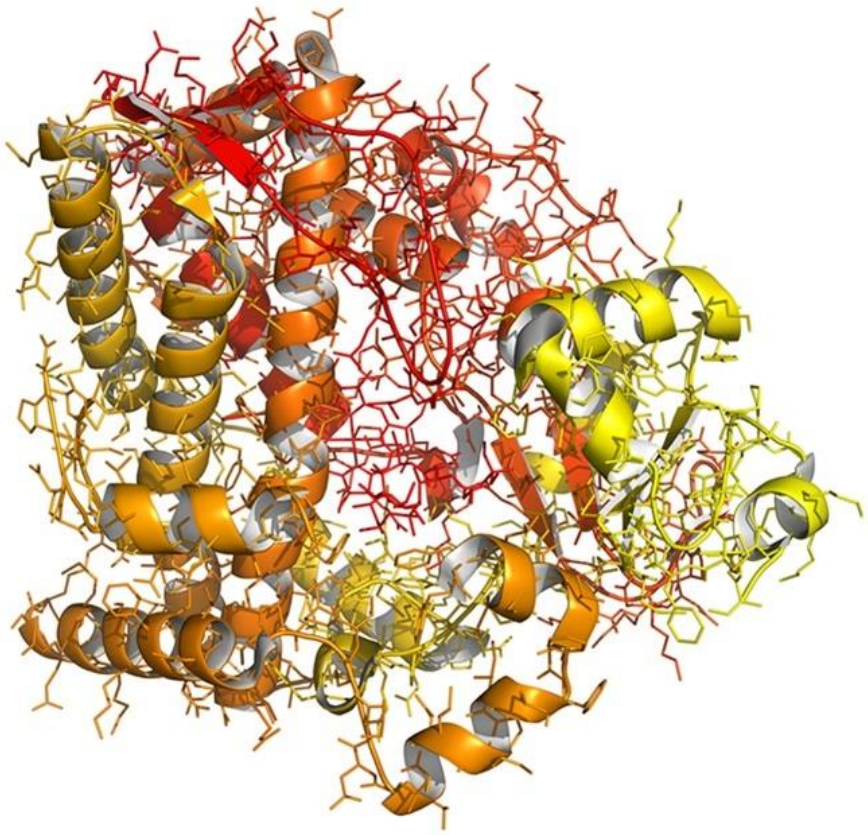
However, in the modified ITT analysis, which excluded three patients with early death, the between-group difference in the median time to clinical improvement (median, 15 days vs. 16 days) was significant, albeit modest.

Of note, the overall mortality in this trial (22.1%) was substantially higher than the 11% to 14.5% mortality reported in initial descriptive studies of hospitalized patients with Covid-19, which indicates that we enrolled a severely ill population.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

LOPINAVIR/RITONAVIR

- Potrebbe essere ancora una opzione terapeutica nella gestione precoce (<7 gg dall'esordio dei sintomi) in casi ancora clinicamente stabili
- Notevole esperienza in terapia HIV
- Interazione con citocromo P450 CYP3A
- Controllare sempre interazioni farmacologiche
- Rischio di alterazioni farmacocinetiche importanti, con eventi avversi potenzialmente gravi
- Frequenti effetti collaterali di Lopinavir/ritonavir sono la diarrea ed altri disturbi gastroenterici
- Risorse da consultare: Linee guida «*European AIDS Clinical Society*» (EACS) oppure www.hiv-druginteractions.org



CYP 3A4

CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA

- Notevole esperienza della clorochina come antimalarico
- Controindicata Clorochina nel deficit di G6PDH, malattie del sangue e organi ematopoietici, miastenia, retinopatia, gravidanza, allattamento, psoriasi, porfiria, epilessia
- Effetti avversi: disturbi gastroenterici e visivi
- Possibile incremento del QT, specialmente in pazienti a rischio
- Emivita allungata dalla co-somministrazione con lopinavir-ritonavir → controllare frequentemente ECG

BioScience Trends **Advance Publication** P1

Letter **Advance Publication** DOI: 10.5582/bst.2020.01047

Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies

Jianjun Gao[1,*], Zhenxue Tian[2], Xu Yang[2]

[1] Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao, China;
[2] Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, China.

Cell Research

www.nature.com/cr
www.cell-research.com

LETTER TO THE EDITOR OPEN

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

Cell Research (2020) 0:1–3; https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0

MONITORAGGIO E SUPPORTO

- Monitoraggio clinico e parametri vitali 3 volte al giorno
- Esami ematochimici
- EGA secondo necessità (dispnea, tachipnea, ridotta SpO_2, etc…)
- MEWS in caso di passaggio ad altro setting di ricovero
- Non indicazione assoluta alla TC. Effettuare precocemente TC torace senza mezzo di contrasto in caso di deterioramento clinico
- Idratazione orale
- Considerare terapia antibiotica come per polmonite comunitaria

POLMONITE GRAVE

Caratteristiche:

- Grave deterioramento scambi respiratori in 7-14 gg
- Tachipnea con FR > 30 atti/minuto
- SpO_2 < 90% in aria ambiente
- Dispnea
- Insufficienza respiratoria

Metodi gestionali:

- Ricovero in ambiente con competenza nella gestione IR acuta grave e ventilazione non invasiva
- Diagnostica microbiologica aggiuntiva:
  - Come per polmonite lieve
  - Considerare altre cause polmonite/insufficienza respiratoria

TERAPIA ANTIVIRALE (GS-5734)

- Richiesta uso compassionevole/trial clinico **REMDESIVIR.**
- Analogo nucleotidico, inibitore della RNA polimerasi RNA-dipendente.
- In modelli animali infetti con coronavirus MERS, Remdesivir sembra avere maggiore efficacia rispetto al trattamento con lopinavir/ritonavir + interferone beta 1/b.
- Già utilizzato in pazienti affetti da «*Ebola Virus Disease*» (EVD), nell'ambito del PALM Study
- Schema somministrazione: 200 mg ev LD, seguito da 100 mg/die per ulteriori 9 giorni
- Richiesta uso compassionevole

MONITORAGGIO

- Stretto monitoraggio clinico e dei parametri vitali
- Monitoraggio EGA
- TC torace senza MdC a tutti i pazienti con insufficienza respiratoria
- Ecocardio trans-toracico nel sospetto di insufficienza cardiaca
- Saturimetria continua per tutti i pazienti con FiO_2 > 35% o sottoposto a NIV, cPAP, ossigenoterapia con cannule ad alti flussi
- Monitoraggio elettrocardiografico e pressorio non invasivo, nei pazienti sottoposti a NIV

TERAPIA DI SUPPORTO

- Ossigenoterapia
- Se necessario, ventilazione non invasiva (NIV), cPAP (continuous positive airway pressure), HFNO (high-flow nasal oxygen)
- Idratazione endovenosa
- Terapia antibiotica empirica o mirata
- Considerare steroide ev (metilprednisolone, iniziando con 1 mg/Kg/die in 2 dosi quotidiane)

ARDS

Table 3. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome

	Acute Respiratory Distress Syndrome
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging[a]	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation[b]	
Mild	200 mm Hg < PaO_2/FIO_2 ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H_2O[c]
Moderate	100 mm Hg < PaO_2/FIO_2 ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H_2O
Severe	PaO_2/FIO_2 ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H_2O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FIO_2, fraction of inspired oxygen; PaO_2, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

[a] Chest radiograph or computed tomography scan.

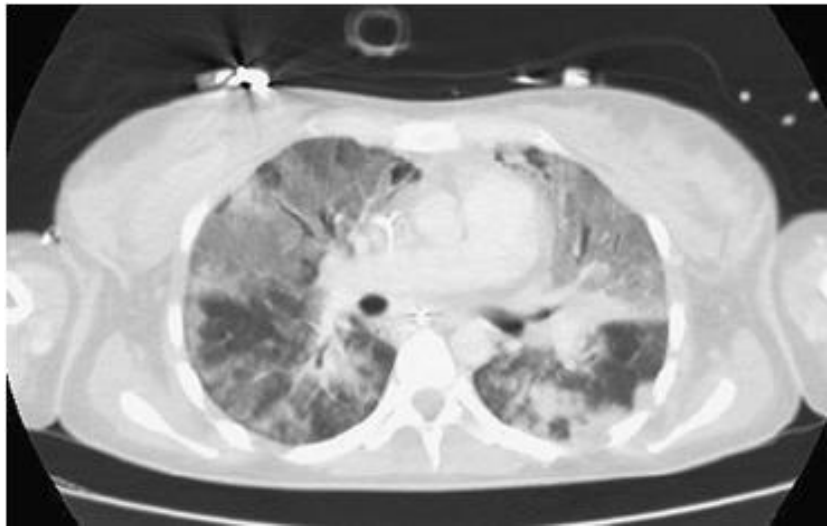
[b] If altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO_2/FIO_2 × (barometric pressure/760)].

[c] This may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

ARDS

Metodi di gestione:

- Setting assistenziale è generalmente la terapia intensiva
- Nel caso di ARDS lieve (200 < P/F < 300 mmHg), è possibile tentare, con estrema attenzione, ventilazione non invasiva (NIV)
- In quest'ultimo caso, è necessaria la pronta disponibilità di personale in grado di eseguire intubazione endotracheale, nel caso di deterioramento clinico
- Pazienti con shock, MOF, alterazioni del sensorio con incapacità a proteggere le vie aeree devono essere intubati



COVID-19 QUADRI RADIOLOGICI

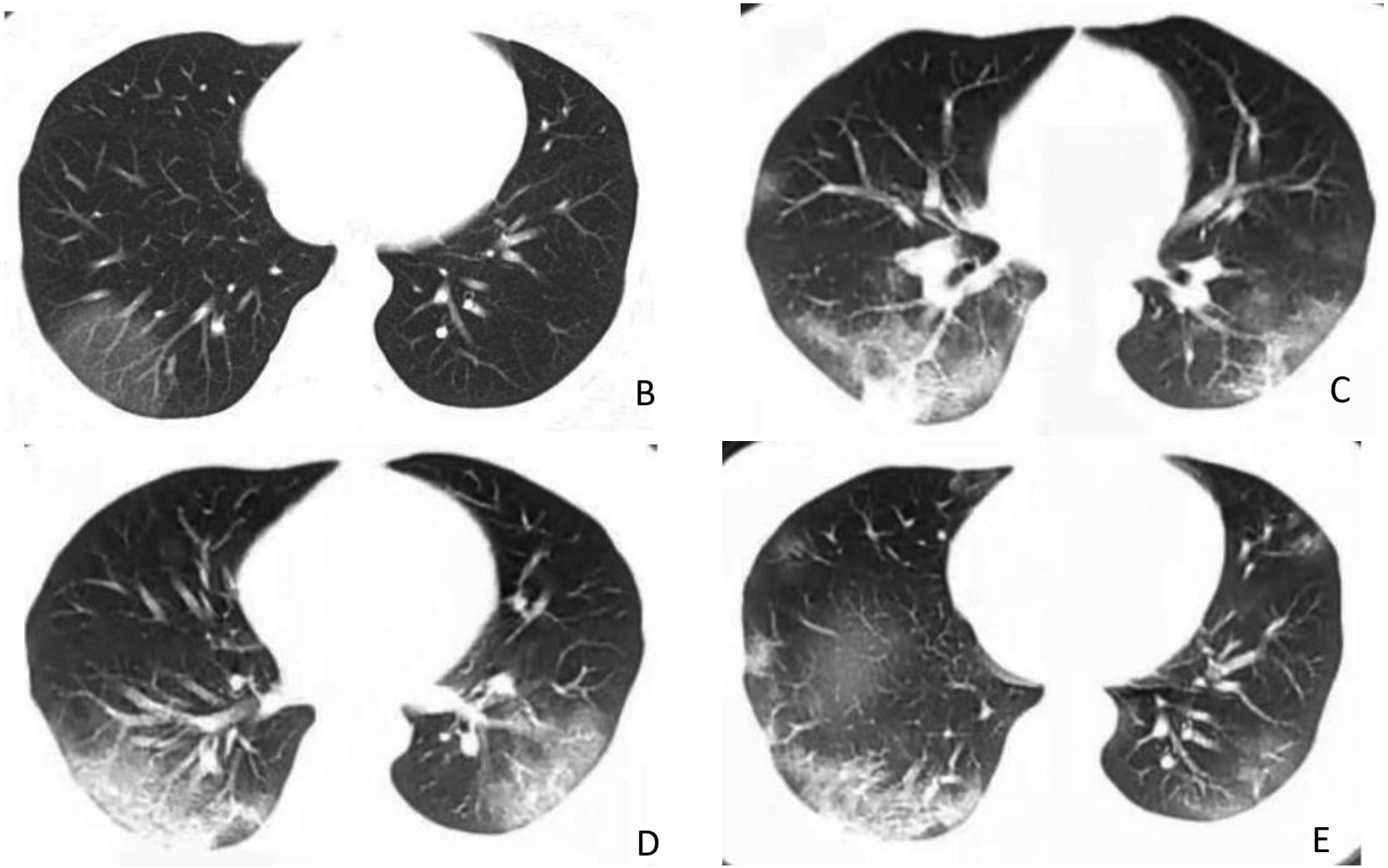


Fig. 1. 40-year-old female patient with Coronavirus disease 2019 pneumonia.
Initial chest CT scan performed on day of admission (3 days after onset of fever). **(B)** shows GGOs in subpleural area of right lower lobe. Left lung is normal. **C-E.** Follow-up chest CT scans taken 6 days after onset of fever.

Wei J, Xu H, Xiong J, Shen Q, Fan B, Ye C, Dong W, Hu F. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings. Korean J Radiol. 2020 Feb 26. doi: 10.3348/kjr.2020.0112.

COVID-19 QUADRI RADIOLOGICI

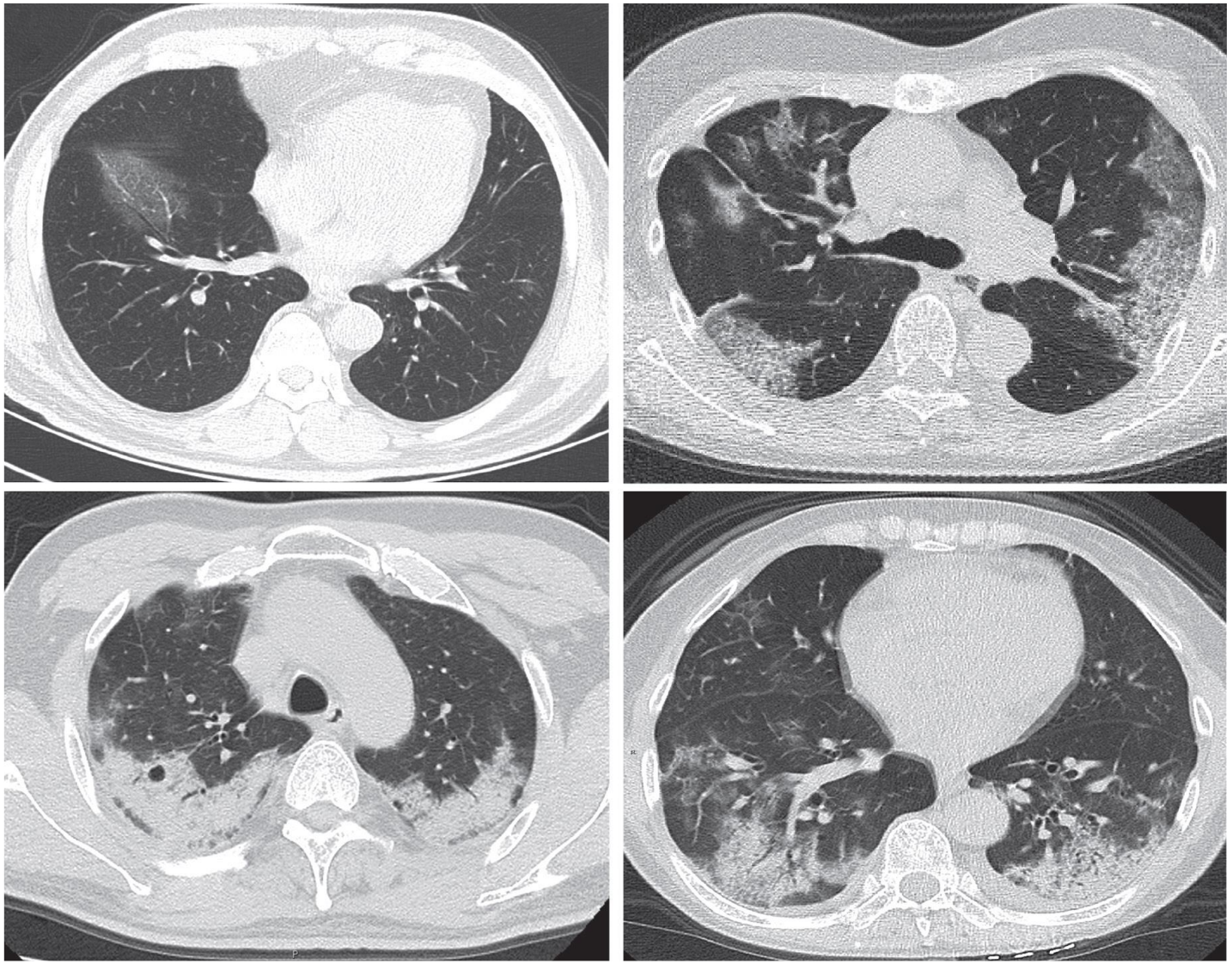
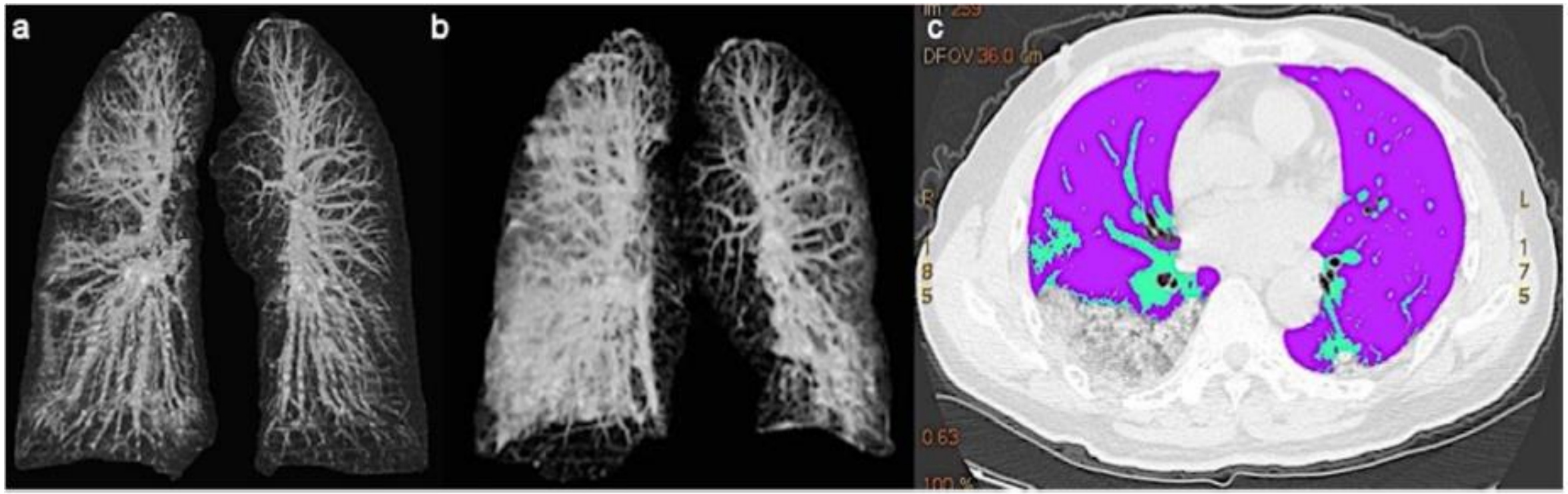


Figure 2: **Transverse thin-section CT scans in patients with COVID-19 pneumonia**
(A) 56-year-old man, day 3 after symptom onset: focal ground-glass opacity associated with smooth interlobular and intralobular septal thickening in the right lower
lobes. (B) 74-year-old woman, day 10 after symptom onset: bilateral, peripheral ground-glass opacity associated with smooth interlobular and intralobular septal
thickening (crazy-paving pattern). (C) 61-year-old woman, day 20 after symptom onset: bilateral and peripheral predominant consolidation pattern with a round
cystic change internally (arrow). (D) 63-year-old woman, day 17 after symptom onset: bilateral, peripheral mixed pattern associated with air bronchograms in both
lower and upper lobes, with a small amount of pleural effusion (arrows).

Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020 Feb 24.

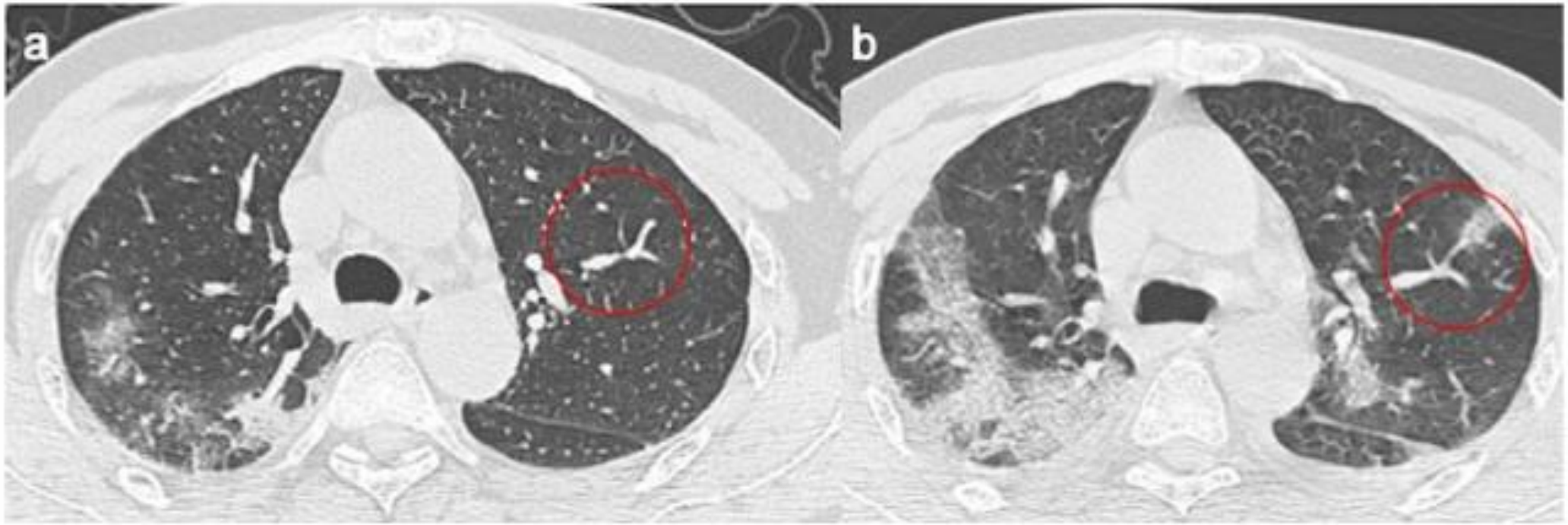
2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation



b,c. (a, b) Lung VCAR imaging displaying baseline CT and follow-up CT with progressive impairment of the lung parenchyma. (c) lung sparing analysis.

International Journal of Infectious Diseases 93 (2020) 192–197

2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation

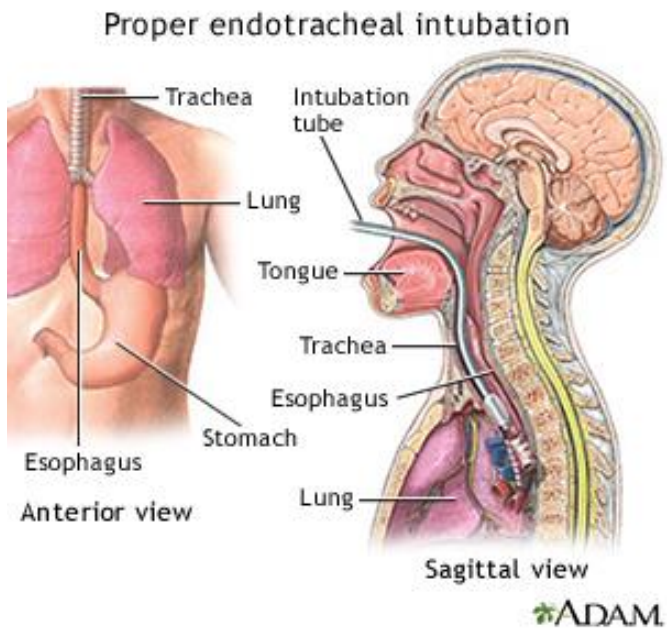


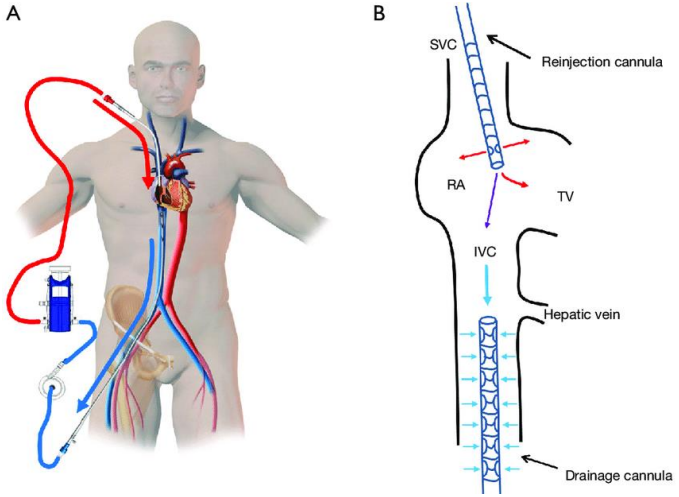
Baseline chest CT shows tubular size increase of segmental vessel with normally ventilated adjacent lung parenchyma, (b) where after 3 days there is a ground-glass opacities.

International Journal of Infectious Diseases 93 (2020) 192–197

TERAPIA DI SUPPORTO

- Terapia steroidea sistemica (metilprednisolone ev)
- Terapia antibiotica empirica o mirata (attenzione a infezioni nosocomiali)
- Ventilazione meccanica invasiva protettiva come da ARDS da polmonite virale
- Gestione multidisciplinare (rianimatore, infettivologo, altri specialisti)
- Considerare ECMO in caso di ipossiemia refrattaria alla ventilazione meccanica invasiva

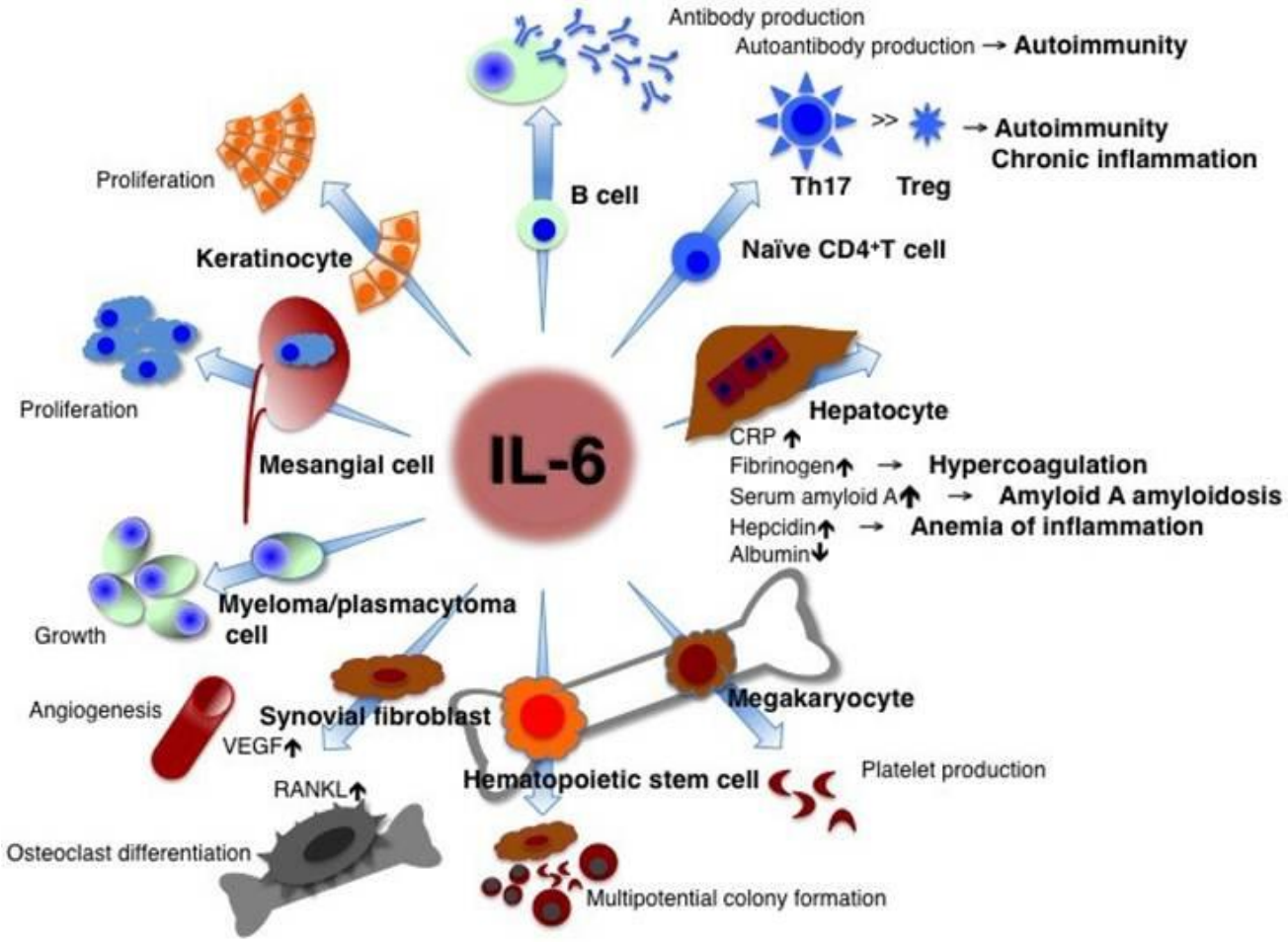




ECMO veno-venosa

TOCILIZUMAB: Ab MONOCLONALE ANTI-IL6

- IL-6: citochina multifunzionale
- Proteina di fase acuta
- Importante mediatore della febbre e della risposta infiammatoria sistemica
- 2 forme recettoriali (di membrana e solubile)
- IL-6 e altre citochine infiammatorie sono presenti a livelli molto elevati nei pazienti affetti da COVID-19
- Tessuto polmonare di pazienti deceduti per COVID-19 mostrava ricco essudato infiammatorio cellulare

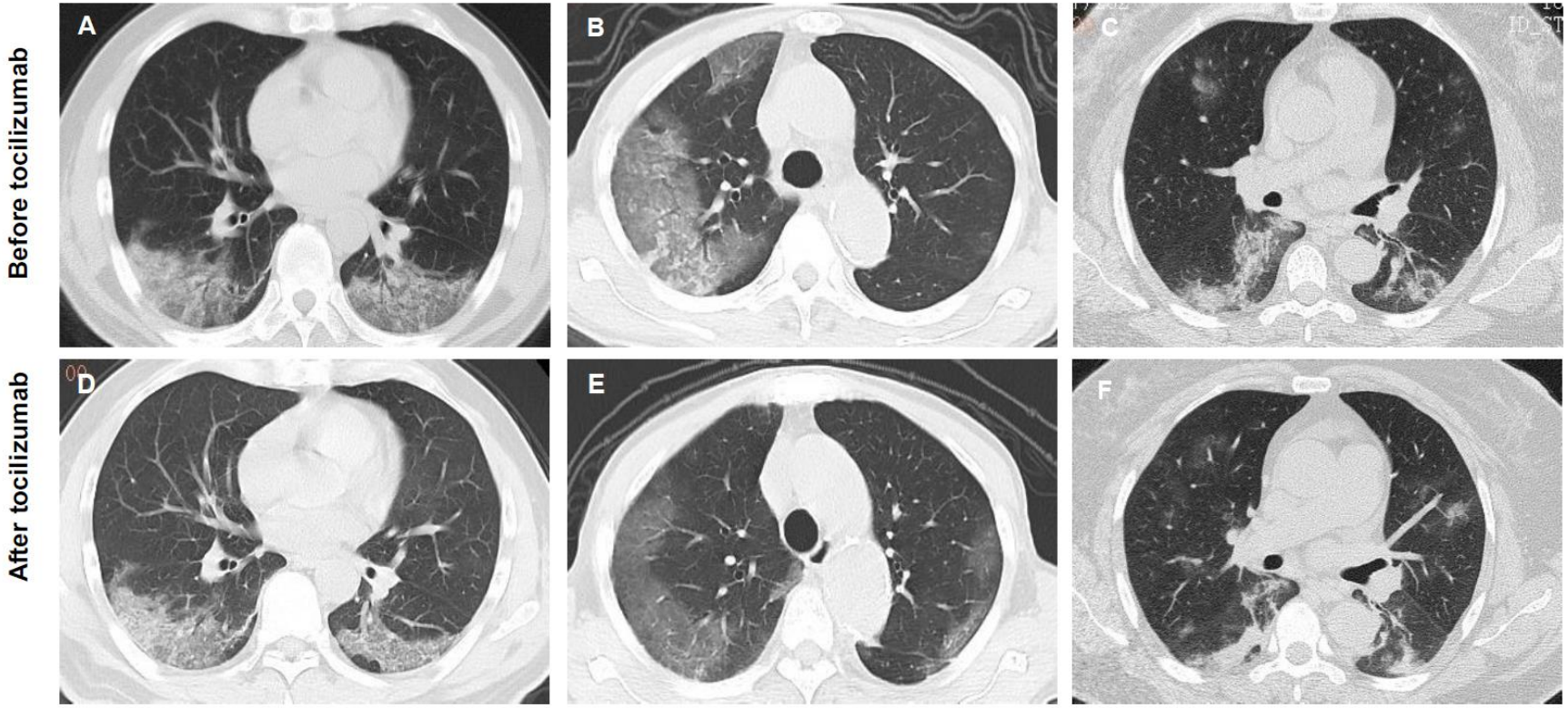


TOCILIZUMAB: Ab MONOCLONALE ANTI-IL6

- Anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il recettore dell'interleuchina 6 (IL-6)
- Utilizzato per forme gravi o resistenti di artrite reumatoide
- Nel 2017, la *U.S. Food and Drug Administration* ha approvato l'utilizzo di TCZ per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine, in cui la risposta immunitaria esagerata avrebbe origine da causa infettiva o iatrogena (*CAR-t therapies*). L'IL-6 pare abbia un ruolo centrale come mediatore della tossicità. 5 gradi di gravità: da sintomi lievi simil-influenzali a quadri gravi a rapida insorgenza con complicanze letali quali disfunzione cardiaca, ARDS e MOF

TOCILIZUMAB: Ab MONOCLONALE ANTI-IL6

- Diversi studi condotti in Cina, correlano l'infiammazione e il danno polmonare indotto dal rilascio di citochine, alla evoluzione del quadro clinico di polmonite rapidamente progressiva nei pazienti critici
- Differenze significative nell'espressione sierica dei livelli del recettore dell'IL-2 e IL-6 sono state identificate in diverse fasi di malattia. In particolare, i livelli di IL-6 erano significativamente più elevati nei soggetti con malattia severa rispetto ai soggetti con sintomi lievi
- Dati preliminare di uno studio osservazionale condotto in Cina, hanno ottenuto dati incoraggianti in forme gravi di COVID-19 trattate con TCZ: miglioramento sintomatologia, livelli pO_2, del quadro TC).
- Riportati effetti terapeutici rapidi



Xiaoling X, Mingfeng H, Tiantian L, Wei S, Dongsheng W, Binqing F, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020

Shang, The Lancet, 2020

Wang, Jama, 2020

TOCILIZUMAB: Ab MONOCLONALE ANTI-IL6

- Richiesta uso compassionevole
- Paziente con sintomatologia respiratoria, instabile grave ma non in condizioni critiche (es. score di instabilità clinica di MEWS 3-4) e paziente con sintomatologia respiratoria in condizioni critiche (es. score di instabilità clinica di MEWS >4) con evidenza di ARDS (a partire da un quadro di ARDS moderata, secondo la definizione di Berlino)
- Schema somministrazione: 8 mg/kg ev (dose max 720/800 mg) previa valutazione dei parametri ematici (emocromo, conta piastrinica, indici di funzionalità epatica, ferritina, dosaggio IL-6…)
- Valutazione del clinico per somministrazione/i successiva/e alla prima se assenza di miglioramento nelle 12/24h dopo la prima infusione

PROTOCOLLO RACCOLTA DATI CLINICI ED EPIDEMIOLOGICI

World Health Organization

ISARIC

NOVEL CORONAVIRUS (nCoV)

ACUTE RESPIRATORY INFECTION CLINICAL CHARACTERISATION DATA TOOL

DESIGN OF THIS CASE RECORD FORM (CRF)

This CRF is divided into a "CORE" form and a "DAILY" form for daily laboratory and clinical data.

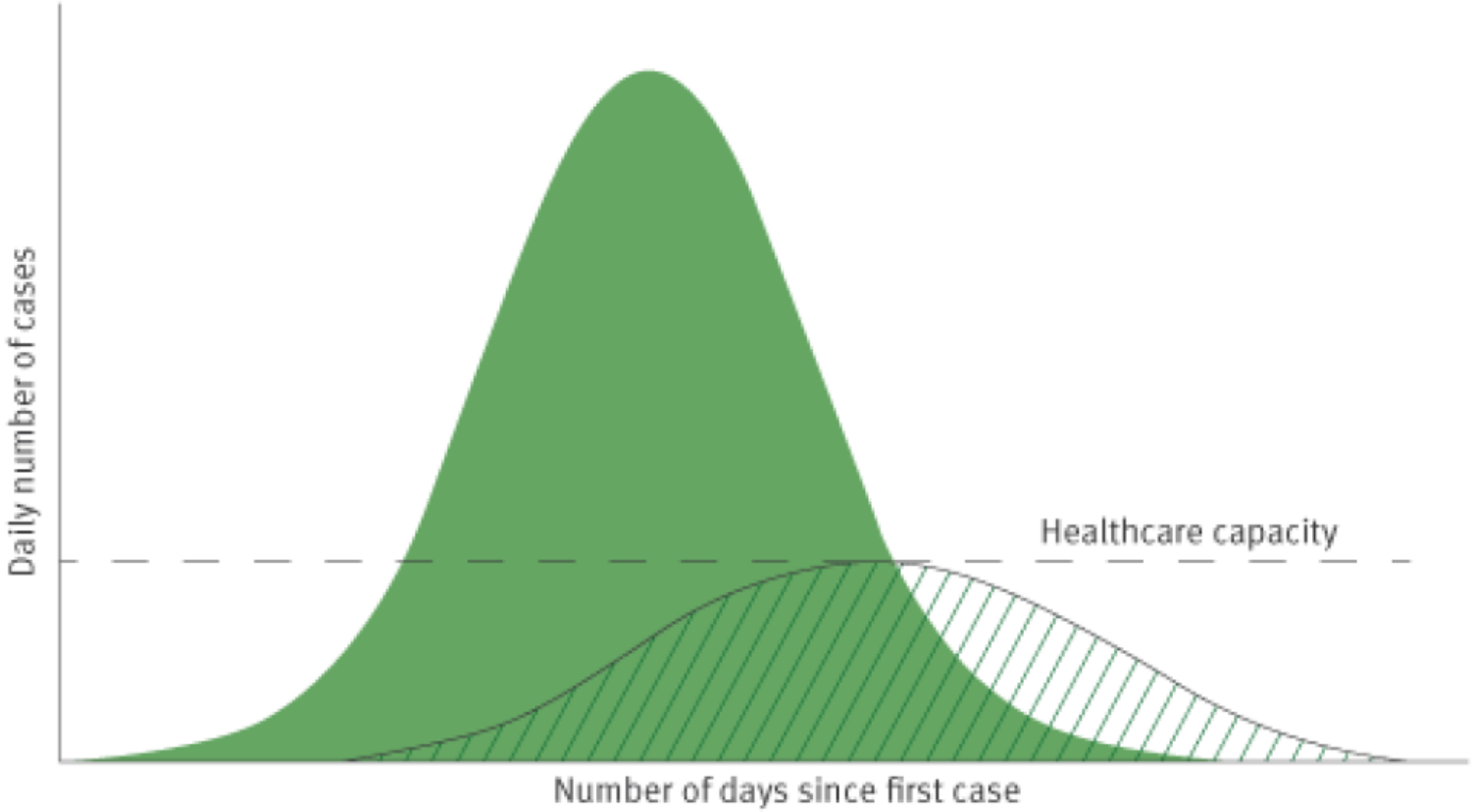
Complete the CORE CRF + complete the DAILY CRF on the first day of hospital admission and on ICU admission, and daily upto discharge or death.

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

Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA – sixth update

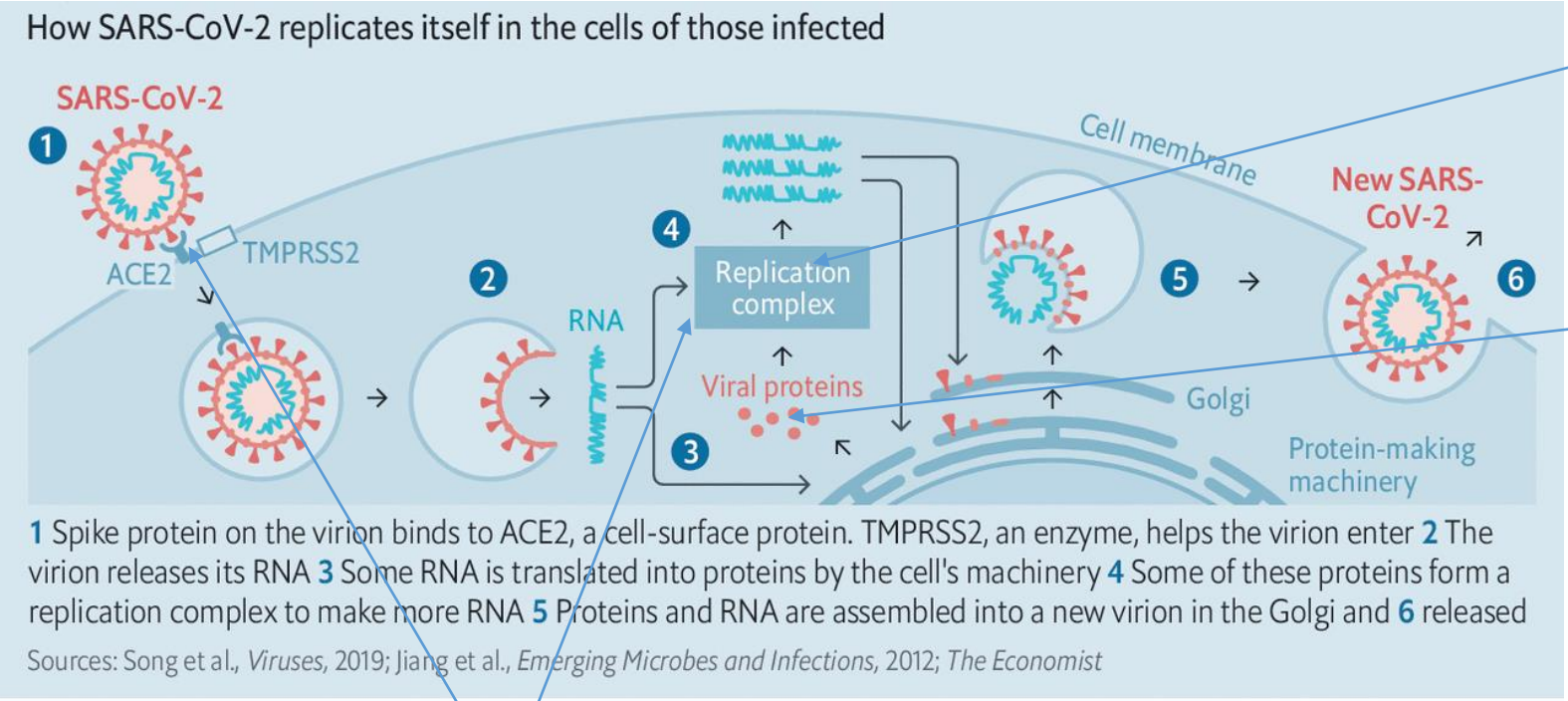
12 March 2020

Figure 1. Illustration of the objectives of community mitigation measures in a scenario of widespread community transmission of COVD-19



TARGET TERAPEUTICI

Replicazione virale



Remdesivir: inibitore della RNA polimerasi

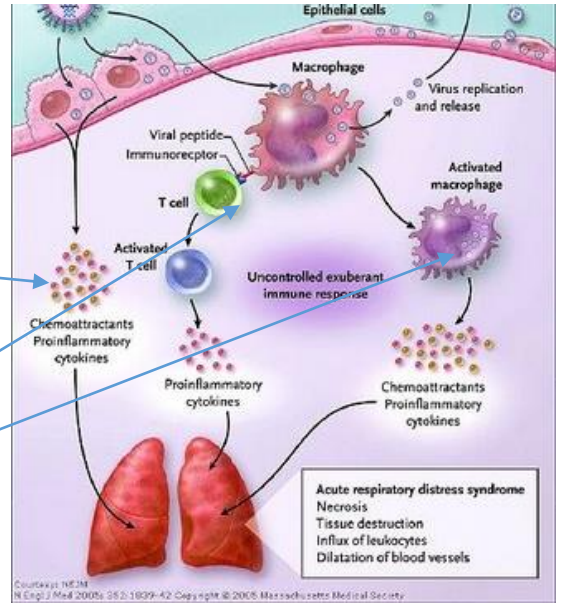
Lopinavir/Ritonavir: inibitore delle proteasi

Clorochina-Idrossiclorochina:

1. **Alterazione pH della membrana cellulare (inibizione della fusione**
2. **Inibizione della replicazione virale**
3. **Effetto antinfiammatorio**

Tocilizumab: inibizione IL-6

Corticosteroidi: inibizione NF-kB pathway



Risposta infiammatoria

CONCLUSIONE

Allocazione risorse in fase di epidemia

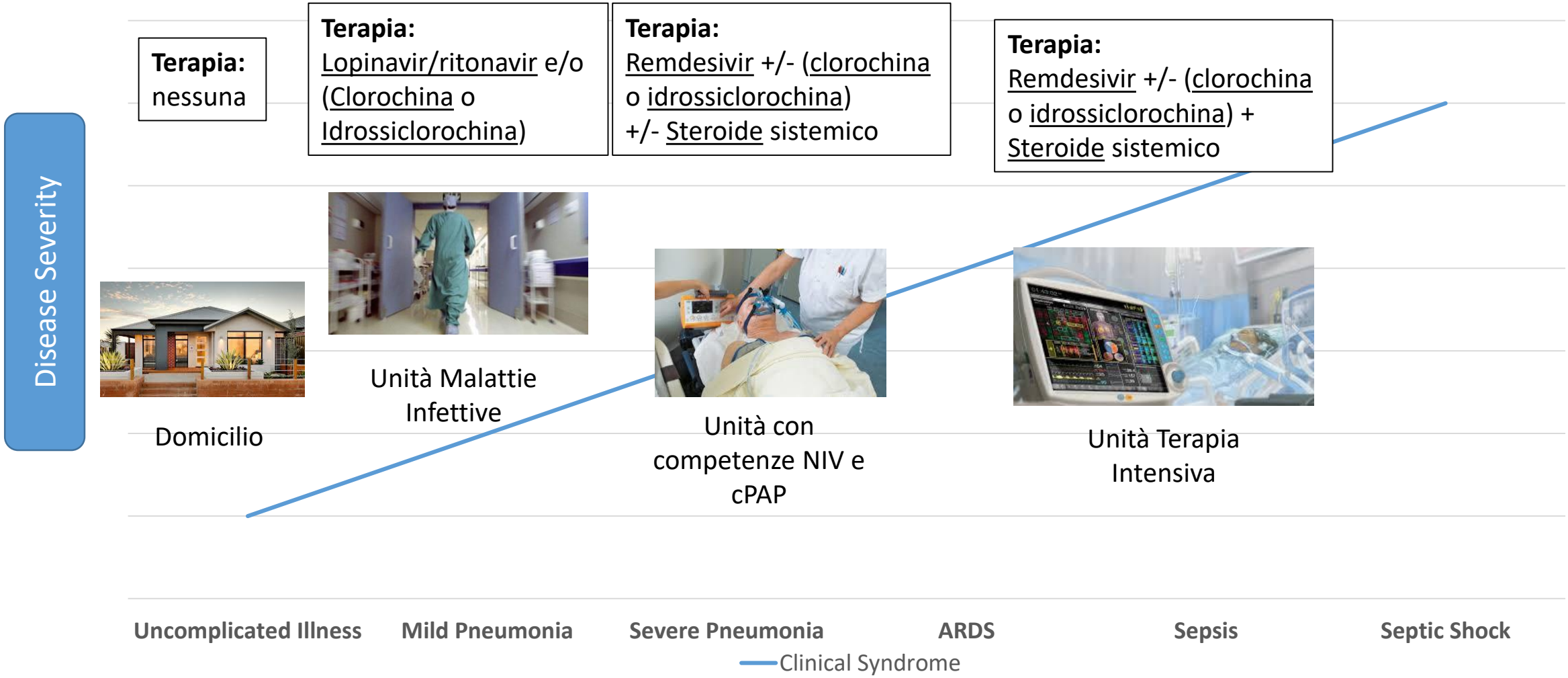
- Sintomi respiratori e parametri
- EGA
- TC torace
- Score di instabilità clinica (MEWS)
- Comorbilità e complicanze
- Esami ematochimici

Identificazione dello stadio di malattia

- Setting appropriato di cure
- Terapia di supporto necessaria o prevista
- Farmaci sperimentali (rischio-beneficio)
- Raccolta dati

- Il momento chiave è la definizione della gravità della patologia
- Tale valutazione spetta al medico e va ripetuta durante il decorso dell'infezione

CONCLUSIONE



Days from 1°symptoms	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
VIRAL SHEDDING (RT- REAL TIME PCR SARS-COV-2 RNA)																							
Respiratory swab	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	NA	NA	NA	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
	+	+	+	+	NA	+	NA	+	+	NA	NA	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	