

FEDERAZIONE REGIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA LOMBARDIA

Vademecum della cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2 non ospedalizzate.

Interpretazione delle evidenze

- Qualità delle prove: Alta/moderata/bassa/molto bassa
- Forza della raccomandazione: Forte/debole

Classificazione dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2

- **Caso accertato**: soggetto con tampone nasofaringeo molecolare o antigenico positivo
- **Caso sospetto**: paziente con sintomatologia compatibile con infezione da SARS-CoV-2 con esito tampone non ancora effettuato o soggetto con esito tampone nasofaringeo (con test molecolare e/o antigenico) negativo ma con elevata probabilità pre-test di infezione (i.e. contatto di soggetto con infezione accertata da SARS-CoV-2).

N.B. i test antigenici rapidi attualmente disponibili sono dotati di una elevata specificità (circa 99%) ma sensibilità subottimale in soggetti paucisintomatici e variabile in base alla fase di malattia¹⁻³. Pertanto, l'infezione da SARS-CoV-2 non è escludibile in caso di negatività a test antigenico rapido in condizioni di elevata probabilità pre-test.

Approccio iniziale al paziente con sintomatologia compatibile con infezione da SARS-CoV-2

- È fondamentale il raggiungimento di una diagnosi definitiva nel minor tempo possibile. (Molto bassa, forte)
- È consigliato l'utilizzo del metodo diagnostico che fornisca un risultato attendibile nel minor tempo possibile. (Molto bassa, forte)
- In particolare, in condizioni di elevata circolazione virale la performance del test antigenico rapido su tampone nasofaringeo è ritenuta accettabile³. (Moderata, forte)

Approfondimenti diagnostici nel paziente con infezione accertata o con elevato sospetto nonostante tampone negativo

- Nel caso di elevato sospetto clinico e tampone antigenico rapido negativo esecuzione di tampone molecolare nasofaringeo (Molto bassa, forte)
- In caso di paziente con sintomatologia persistente (>5 giorni) o valutato ad elevata probabilità di progressione clinica (criteri CDC Età >50 anni, BMI >30, Neoplasia, Insufficienza renale cronica, BPCO, Immunosoppressione iatrogena per trapianto d'organo solido, Cardiomiopatia (coronaropatia e/o scompenso cardiaco), Anemia falciforme, Diabete Mellito di tipo 2)⁴ esecuzione di ulteriori accertamenti ematochimici comprensivi di emocromo+formula, creatinina, ALT, PCR, D-dimero e LDH (molto bassa, debole)
- Monitoraggio quotidiano della saturimetria percutanea ove disponibile (molto bassa, forte)



FEDERAZIONE REGIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA LOMBARDIA

- Nel soggetto con sospetta polmonite in base alla valutazione clinica/telefonica o in caso di riscontro di dispnea soggettiva o $SO_2 < 94\%$ valutazione quanto prima ove disponibile presso **Hot spot COVID** per esecuzione di ecografia torace (molto bassa, debole)

Trattamenti sintomatici:

- Utilizzare il paracetamolo nel trattamento della febbre (fino a 3g/die, divisi in 3 dosi, ad almeno 6 ore di distanza).
- Abbondante idratazione per via orale se non controindicata.
- Sedativi per la tosse al bisogno (se interferenza con il sonno).
- Tosse e dispnea potrebbero migliorare con l'auto-pronazione (evidenza debole/molto bassa)⁵.
- In caso di diarrea evitare trattamenti che riducano la motilità intestinale e supportare con idratazione orale
- Ricordare l'importanza di una corretta alimentazione

Trattamenti specifici:

Al momento nessun trattamento ha dimostrato un chiaro beneficio in pazienti la cui severità imponga l'ospedalizzazione. Vi sono in ogni caso alcune terapie che sono controindicate poiché non hanno dimostrato nessun tipo di efficacia in nessun setting (né ospedaliero né territoriale) ed espongono il paziente a potenziali rischi ingiustificati se somministrate senza adeguato monitoraggio: tra questi sono da citare l'antiretrovirale lopinavir/ritonavir (moderata, forte), l'antibiotico azitromicina (moderata, forte) e l'antimicrobico/immunomodulante idrossiclorochina⁶⁻⁹ (moderata, forte).

È in particolare **FORTEMENTE** sconsigliato l'utilizzo di azitromicina, fatti salvi quei casi in cui vi sia il fondato sospetto di contestuale infezione batterica. L'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro non si è dimostrato di alcun beneficio in pazienti ricoverati per COVID-19 mentre al contrario l'utilizzo indiscriminato di antibiotici può portare ad incremento delle resistenze ed al rischio di eventi avversi¹⁰ (Moderata, forte). A tal proposito si ricorda che il **decorso di COVID-19 è molto spesso bifasico**^{11,12}: una ripresa della febbre dopo defervescenza non può necessariamente essere interpretata come una sovra infezione batterica e pertanto in caso di positività del tampone per SARS-CoV-2 l'utilizzo di **antibioticoterapia risulta sconsigliato**.

Terapia steroidea:

Ad oggi, in pazienti ospedalizzati con malattia grave (necessitanti ossigenoterapia e/o ventilazione), è stato dimostrato un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza della terapia steroidea, in particolare con desametasone (Soldesam) (Alta, forte)¹³. Appare ragionevole, previa valutazione del rapporto rischio-beneficio individuale e considerando eventuali comorbidità, l'utilizzo della terapia steroidea per os anche sul territorio (Molto bassa, debole), unicamente in quei pazienti presentino:

- una saturazione $< 94\%$ (e che quindi sarebbero candidabili all'ossigenoterapia)



FEDERAZIONE REGIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHICI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA LOMBARDIA

- almeno 5-7 giorni di sintomatologia febbrile con richiamo polmonare (periodo di verosimile termine della prima fase viremica e possibile seconda fase immunomediata^{11,12}).
- polmonite diagnosticata mediante valutazione obiettiva e/o ecografia polmonare

La posologia consigliata è 6 mg di desametasone/die in un'unica somministrazione per 10 giorni modulabile in base alla risposta clinica. (molto bassa, debole)

N.B. In mancanza di desametasone per os (al dosaggio di 6 mg/die per 10 giorni) è ragionevole l'utilizzo di differenti molecole a dosaggi equivalenti (ad es. prednisone 40 mg/die; metilprednisolone 32 mg/die).

È auspicabile uno stretto monitoraggio delle glicemie ed un eventuale adeguamento della terapia ipoglicemizzante nel paziente diabetico.

Prevenzione del tromboembolismo venoso:

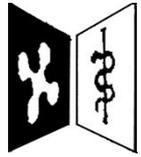
- Ipercoagulabilità e trombosi (superficiali e profonde) sono possibili note complicanze di COVID-19¹⁴⁻¹⁶.
- Nonostante la mancanza di una forte evidenza scientifica a supporto della profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare nel paziente affetto da COVID-19, diverse linee guida consigliano questo approccio terapeutico nel paziente ospedalizzato che non abbia controindicazioni note all'utilizzo di EBPM¹⁷⁻¹⁹ (molto bassa, forte).

Appare ragionevole considerare l'utilizzo della profilassi antitrombotica (Enoxaparina 4000UI s.c. o 6000UI se peso > 90 Kg) che siano ad alto rischio di complicanze trombotiche (molto bassa, forte), ovvero:

- Età ≥ 65
- BMI > 30
- Ipercoagulabilità congenita o iatrogena nota
- Neoplasia attiva (solida o ematologica)
- Allettamento e/o immobilizzazione prolungata
- Pregressa trombosi venosa profonda e/o tromboembolia polmonare
- Recente intervento chirurgico
- Gravidanza
- Utilizzo di contraccettivi orali o terapie ormonali sostitutive
- Presenza di cateteri venosi centrali (inclusi PICC e port-a-cath)

La profilassi antitrombotica andrebbe proseguita sino alla completa scomparsa della sintomatologia clinica e alla completa ripresa funzionale del soggetto (molto bassa, debole).

La profilassi antitrombotica deve invece essere evitata in tutti quei pazienti che abbiano un alto rischio di sanguinamento e/o di caduta a terra. Va inoltre assolutamente evitata in tutti quei pazienti che presentino storia di trombocitopenia indotta da eparina (HIT) (molto bassa, forte).



FEDERAZIONE REGIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA LOMBARDIA

Va invece assolutamente evitata la somministrazione di eparina a dosaggio anticoagulante in assenza di sospetto clinico e/o radiologico di trombosi venosa profonda (molto bassa, forte).

Nel caso in cui il paziente assuma già profilassi anticoagulante orale (TAO o NAO) questa va proseguita senza aggiunta di ulteriori farmaci anticoagulanti (molto bassa, forte).

Ossigenoterapia domiciliare

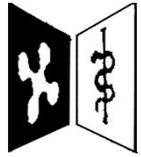
- Valutare caso per caso la possibilità in soggetti con bassa probabilità di progressione di malattia la prescrizione di ossigenoterapia domiciliare **in caso di SO₂ <94%** preferibilmente ove disponibile **dopo appropriata valutazione presso Hot spot**. (Molto bassa, debole)
- In caso di necessità a priori di **O₂ terapia superiore ai >3 litri minuto o SO₂ <90%** indicata ospedalizzazione del paziente. (Molto bassa, debole)
- In caso di impostazione di terapia di supporto con ossigeno domiciliare è consigliato di incrementare il monitoraggio del paziente con almeno 2 contatti giornalieri. (molto bassa, forte)

Gestione della terapia domiciliare in popolazioni “speciali”

- I pazienti con diagnosi accertate utilizzino abitualmente terapia inalatoria (ad es. puff per asma o BPCO) sono incoraggiati a continuare ad usarla. Devono però essere edotti sul maggior rischio di nebulizzazione del virus²⁰. (Molto bassa, forte)
- I pazienti che utilizzino abitualmente ventilazione non invasiva per il trattamento delle apnee notturne sono incoraggiati a continuare ad utilizzarla (anch'essi edotti sul maggior rischio di aerosolizzazione del virus, in particolare se in quarantena fiduciaria in abitazioni condivise da altre persone²¹. (Molto bassa, forte)
- Le terapie steroidee e/o immunosoppressive precedentemente impostate devono essere valutate insieme allo specialista prescrittore per definirne rischi e benefici. (Molto bassa, forte)

Importanza della vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica

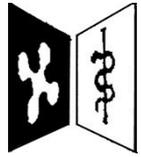
- La vaccinazione antinfluenzale ha dimostrato di ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni nei soggetti di età > 65 anni²² (Alta, forte)
- La vaccinazione antinfluenzale è pertanto fortemente raccomandata in tutti i soggetti di età superiore ai 60 anni o appartenenti a categorie inserite nel piano nazionale vaccinazione antinfluenzale 2020-2021²³ (Alta, forte)
- La vaccinazione antipneumococcica ove non ancora effettuata è fortemente consigliata nei soggetti di età uguale o superiore a 65 anni ovvero nei soggetti con condizioni cliniche che rientrano nel piano nazionale vaccinale²⁴. (Alta, forte)
- Le vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica possono essere somministrate in sicurezza una volta raggiunta una stabilità clinica superata la fase acuta di malattia²⁴. (Alta, forte)



FEDERAZIONE REGIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA LOMBARDIA

Bibliografia

1. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis.* 2020;99:328–33.
2. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol.* 2020;129:104500.
3. Liotti FM, Menchinelli G, Lalle E, Palucci I, Marchetti S, Colavita F, et al. Performance of a novel diagnostic assay for rapid SARS-CoV-2 antigen detection in nasopharynx samples. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10];0. Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30583-8/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30583-8/abstract)
4. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www-cdc-gov.pros.lib.unimi.it/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
5. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med.* 2020;27:375–8.
6. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;105949.
7. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2020;
8. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173:623–31.
9. 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. *New England Journal of Medicine.* 2020;0:null.
10. C M, V S, R C, C A-C, G I, P P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/32830266>
11. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* 2020;80:e1–6.
12. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10];371. Available from: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3862>
13. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330–41.
14. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in



FEDERAZIONE REGIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA LOMBARDIA

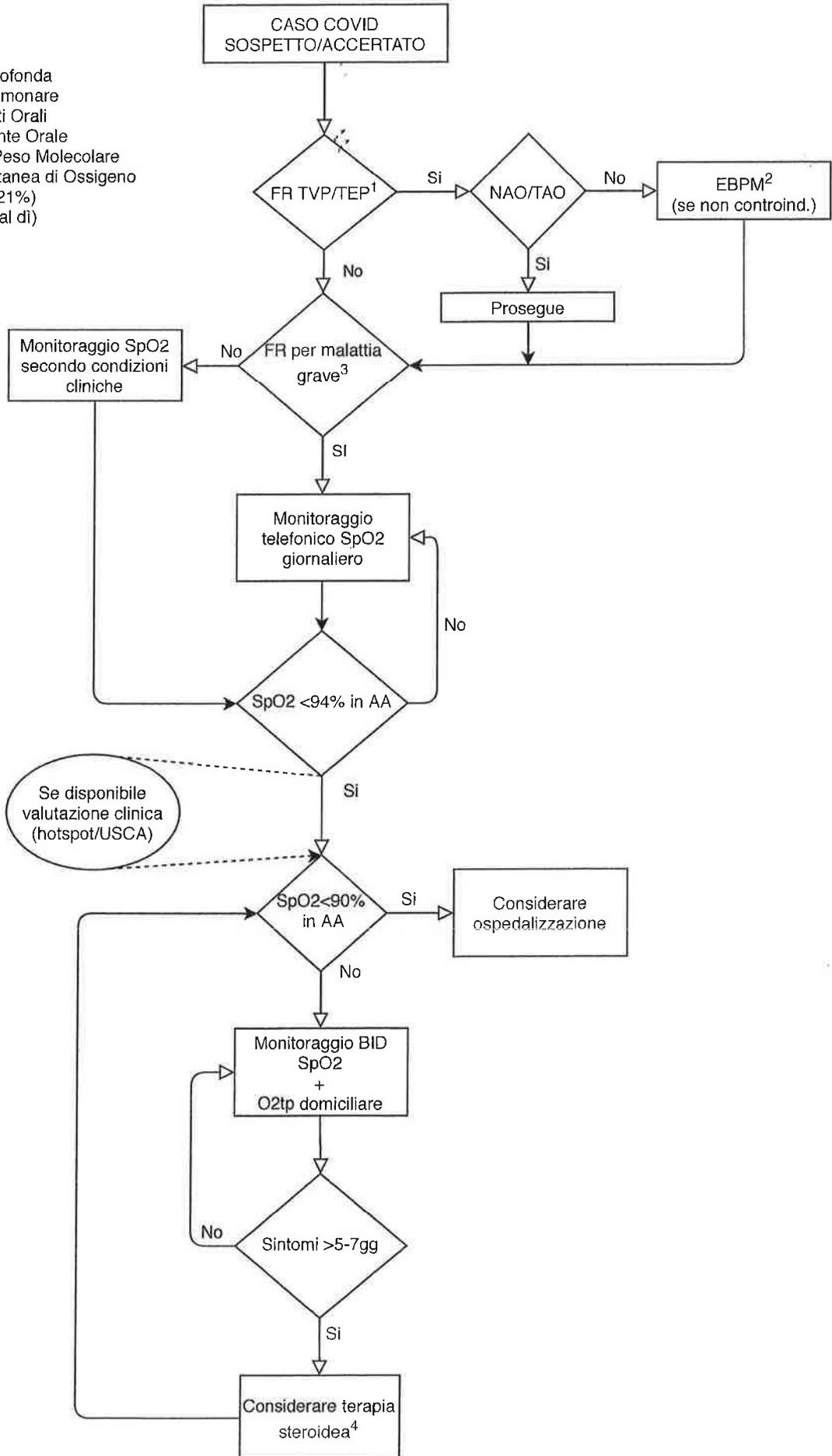
- Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324:799–801.
15. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;
 16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–8.
 17. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1859–65.
 18. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:72–81.
 19. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report - PubMed [Internet]. [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pros.lib.unimi.it/32502594/>
 20. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020;167:105987.
 21. Ari A. Use of aerosolised medications at home for COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8:754–6.
 22. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD004876.
 23. Salute M della. Influenza, la circolare con le raccomandazioni per la stagione 2020-2021 [Internet]. [cited 2020 Nov 10]. Available from: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4859
 24. Piano nazionale prevenzione vaccinale [Internet]. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

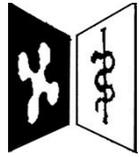


FEDERAZIONE REGIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA LOMBARDIA

Legenda Abbreviazioni:

- FR:** Fattori di Rischio
- TVP:** Trombosi Venosa Profonda
- TEP:** Trombo-Embolia Polmonare
- NAO:** Nuovi Anticoagulanti Orali
- TAO:** Terapia Anticoagulante Orale
- EBPM:** Eparina a Basso Peso Molecolare
- SpO2:** Saturazione Percutanea di Ossigeno
- AA:** Aria Ambiente (FiO2 21%)
- BID:** Bis In Die (due volte al dì)
- O2tp:** Ossigeno Terapia





FEDERAZIONE REGIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA LOMBARDIA

1: Fattori di rischio per Ipercoagulabilità:

Età \geq 65
BMI $>$ 30
Ipercoagulabilità congenita/iatrogena nota
Neoplasia attiva (solida o ematologica)
Allettamento e/o immobilizzazione prolungata
Pregressa TVP/TEP
Recente intervento chirurgico
Gravidanza
Utilizzo di contraccettivi orali o terapie ormonali sostitutive
Presenza di cateteri venosi centrali (inclusi PICC e port-a-cath).

2: Dosaggio e durata eparina profilattica:

Enoxaparina sodica 4000UI s.c. (6000UI se peso $>$ 90 Kg)
Sino a completa ripresa della mobilizzazione e completa scomparsa della sintomatologia

3: Fattori di rischio per malattia grave:

Età $>$ 50 anni
BMI $>$ 30
Neoplasia
Insufficienza renale cronica
BPCO
Immunosoppressione iatrogena per trapianto d'organo solido
Cardiomiopatia (coronaropatia e/o scompenso cardiaco)
Anemia falciforme
Diabete Mellito di tipo 2

4: Dosaggio e durata terapia steroidea:

Desametasone 6 mg ogni 24 ore o equivalente
(prednisone 40 mg/die o metilprednisolone 32 mg/die)
10 giorni modulabile in base a risposta clinica.

Ringraziamenti

prof Massimo Galli, Direttore Unità operativa Malattie infettive 3. Ospedale Sacco. Milano

dr Andrea Giacomelli Malattie infettive. Ospedale Sacco. Milano

dr Gabriele Pagani Malattie infettive. Ospedale Sacco. Milano

dott.ssa Maria Grazie Manfredi. OMCeO Milano

dr Giuseppe Enrico Rivolta. OMCeO Como

dr Germano Bettoncelli. OMCeO Brescia

dr Pietro Belloni. OMCeO Lodi

Coordinatore: dr Marco Cambielli. OMCeO Varese