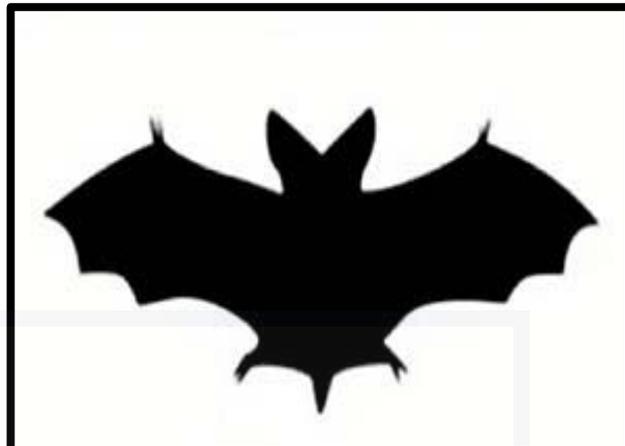
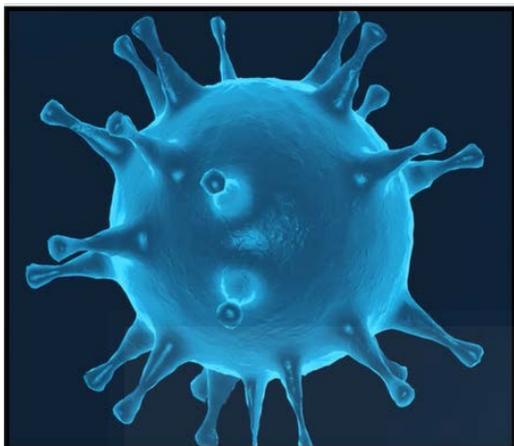


## PDF 3: Terapie,



In questo 14° aggiornamento, al 17 settembre 2021, della relazione iniziata il 2 marzo 2020, parleremo di:

1. Terapie in generale, a pagina 1.
2. Terapie ospedaliere, a pagina 3,
3. Terapie domiciliari (U.S.C.A), a pagina 12.

Appendice 1. La terapia domiciliare (secondo l'istituto Negri), a pagina 17.

Appendice 2. IL PERCORSO DEL PAZIENTE CON COVID-19 DALLE CURE DOMICILIARI TRADIZIONALI AL LINKAGE TO CARE CON I CENTRI SPECIALISTICI. A pagina 23,

Appendice 3. Linee guida della regione Piemonte, a pagina 33.

Appendice 4. Linee guida di terapia USA 2020, a pagina 34.

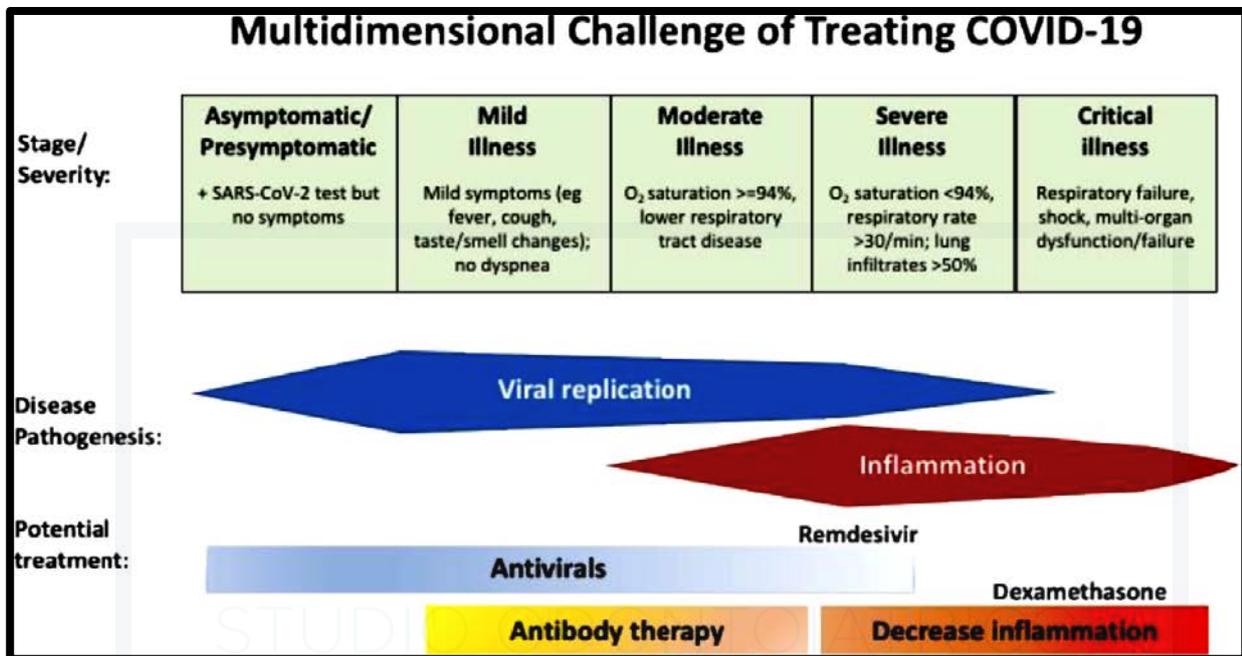
Appendice 5. Aspirina, a pagina 48.

Appendice 6. Le autopsie, a pagina 49.

### 1) Terapie in generale.

Essendo questa Pandemia una **malattia inizialmente sconosciuta**, si è provvisto in Italia inizialmente nei primi giorni di marzo 2020, **data l'alta contagiosità del virus**, ad attuare un **confinamento / distanziamento fisico** della popolazione onde

evitarne la diffusione, in attesa di trovare terapie adeguate, attuando le stesse misure adottate con successo in Cina.



Schema terapeutico adottato a novembre 2020 in alcuni ospedali nella regione Toscana, che distingue le 5 fasi della malattia.

Comunque se fosse stata più diffusa una efficace medicina di base (di cui parleremo più avanti) che molti medici di famiglia e saggi ospedalieri, hanno adottato secondo modalità non riconosciute da AIFA..., già da marzo 2020, il 95 % dei pazienti presintomatici, paucisintomatici, e lievemente sintomatici, (le tre caselle di sinistra dello schema soprastante), avrebbe potuto probabilmente essere curato a casa adeguatamente e forse salvato, vedi dopo: Terapie domiciliari.

Non essendo purtroppo così, si è verificato che questi pazienti anche se non gravi, abbiano affollato il pronto soccorso e anche gli ospedali che avrebbero dovuto essere riservati alle terapie intensive COVI-19 esclusivamente (le due caselle di destra), oppure alle altre patologie ospedaliere (chemioterapie, chirurgie etc.) che sono state talora purtroppo lasciate indietro.

Allo stato attuale delle conoscenze le terapie, in continua evoluzione variano in rapporto alla fase/gravità della malattia nella quale il paziente viene intercettato.

Avendo parlato con alcuni medici “combattenti” nei reparti Covid, **provo** a dare un’idea delle **terapie ospedaliere** attualmente disponibili, ma in continua evoluzione, **successivamente parleremo delle importanti terapie domiciliari.**

## **1) Terapie ospedaliere.**

### **a) Terapia antivirale.**

**Premessa: ad oggi non sono stati purtroppo al momento trovati antivirali specifici per Sars-CoV-2. Elenco di alcuni farmaci provati:**

- **Remdesivir** (Veklury è il nome commerciale), antivirale già impiegato per la terapia di epatite C ed Ebola.

Prodotto negli Stati Uniti dalla Gilead, è stato approvato il 25 giugno 2020 dall’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e può essere fornito (nel mese di ottobre 2020) in Gran Bretagna ed Europa esclusivamente nell’ambito dell’Emergency Support Instrument, per un quantitativo contingentato di 63 milioni di euro pari al trattamento di 30.000 pazienti (2.000 euro a paziente), mediante richiesta nominale per il singolo paziente, per un trattamento di 5 giorni, in attesa della disponibilità commerciale. Essendo sotto brevetto, l’approvvigionamento potrebbe essere insufficiente, e l’ipotesi di acquistarlo dall’India (già produttrice da tempo di moltissimi farmaci per aziende europee che li vendono in Italia) non si può escludere. L’India ha infatti la licenza per produrre e distribuire il Remdesivir ai paesi poveri o in stato di necessità, fra i quali potrebbe rientrare l’Italia. L’efficacia secondo alcuni sarebbe del 30% (ridurrebbe i tempi di degenza ma non la letalità), deve essere usato solo se somministrato in certe fasi della malattia. Costo altissimo.

**Purtroppo i risultati sono assolutamente inferiori alle aspettative, per non dire scarsi.**

Secondo le linee guida dell’Oms riguardanti il trattamento con Remdesivir sulla rivista medica BMJ, il trattamento di questo antivirale è ammissibile per i pazienti con polmonite COVID-19 ospedalizzati in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alto flusso o ventilazione meccanica o ECMO e con sintomi insorti in un periodo inferiore a 10 giorni. **Le prove attuali (ottobre 2020) indicherebbero che Remdesivir non riduce il rischio di morte per Covid-19.**

**In data 20 novembre 2020 l’OMS ha emesso una raccomandazione condizionale contro l’uso di Remdesivir nei pazienti ospedalizzati.**

Farmaci sperimentati e abbandonati: lopivir/ritonavir, darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat. Altri farmaci a potenziale azione antivirale sono sotto osservazione:

favipiravir, sofosbuvir, galidesivir, camostato, umifenovir, oseltamivir.

Per alcuni è stata già dimostrata l'inefficacia per altri abbiamo bisogno di dati attendibili.

Per quanto riguarda **l'ivermectina**, un antiparassitario approvato dalla FDA esclusivamente per il trattamento di oncocercosi, elmintiasi e scabbia, proposta a inizio 2020 per la terapia di COVID-19, **è stata assolutamente bocciata da FDA nel 2021.**

**A proposito dell'idrossiclorochina la nota AIFA del 22/12/20:**

- **controindica l'uso di idrossiclorochina/clorochina nei pazienti ospedalizzati,**

- **mentre a domicilio è teoricamente ipotizzabile solo l'uso *off label* in casi selezionati (vedi oltre a terapie domiciliari!!)**

**b) Terapia antitrombotica.**

**Eparina a basso peso molecolare** (enoxaparina 4000 UI/die nome commerciale Clexane una o due volte al dì), che oltre ad essere un classico anticoagulante, nei casi di diatesi trombofilica (formazione di trombi), è anche immunomodulante e antiinfiammatoria.

**L'eparina è fondamentale come prevenzione della formazione dei trombi che intasano le arterie e le vene dei polmoni e di tutto il corpo, nella evoluzione immunitaria della malattia.**

**Rientra nei protocolli terapeutici ospedalieri approvati da AIFA. La terapia con eparina è stata proposta da valenti medici italiani (a Pavia Milano Bologna Napoli ed altre sedi) i quali, osservando nelle prime settimane che alla broncopneumonia interstiziale bilaterale si associavano anche stroke (ictus /trombosi cerebrale), trombosi cardiaca, problemi ai reni, al fegato, trombosi agli arti, decisero di**

**eseguire la (normalmente routinaria) autopsia dei numerosissimi pazienti deceduti per cause misteriose.**

Lo scopo era chiaramente di tentare di comprendere il motivo del loro decesso, questo **contro il parere dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) che ne sconsigliava l'attuazione o non dava l'autorizzazione (vedi sull'argomento l'Appendice 6 pagina 49).**

### **Evidenziarono la presenza di una trombosi disseminata!**

Fu allora che si capì perché nelle fasi avanzate della malattia alla **polmonite virale interstiziale bilaterale, si associassero le altre patologie.**

Si trattava a questo punto di una malattia sistemica generalizzata a quasi tutto il corpo e cioè **una trombosi** (cioè la formazione di trombi/emboli che intasavano arterie e vene) **diffusa, causata dalla cosiddetta "tempesta citochinica", cioè l'esagerata infiammazione o hyperinflammation, (vedi PDF1 pagina 17 la CID).**

### **c) Terapia antinfiammatoria.**

In seguito alle numerose evidenze cliniche e sperimentali sopradescritte si dimostrò subito che la parte importante del danno provocato dal virus **nelle fasi avanzate (e quindi ospedaliere) è legata ad un'alterata risposta infiammatoria con abnorme rilascio di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-6, interferone gamma e il tumor necrosis factor alfa.**

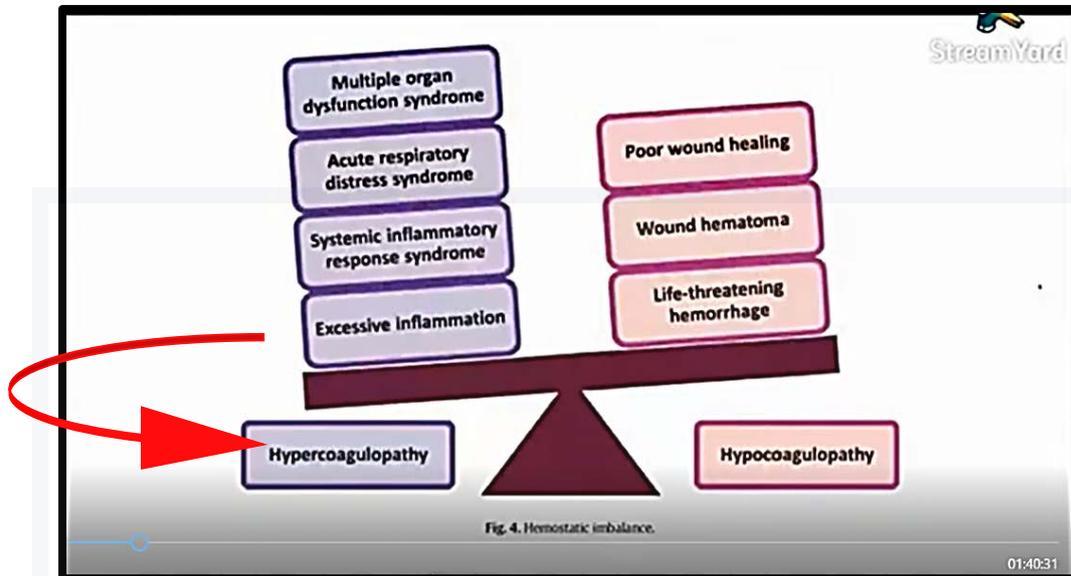
**Pertanto la logica terapia era quella cortisonica, nelle fasi avanzate.**

**Prednisone / metilprednisolone / idrocortisone oppure: Desametasone (derivato del cortisone impiegato per ridurre l'infiammazione con azione anticitochinica, vedi Parte 1).**

**Assieme all'eparina è' il salvavita nelle fasi avanzate, quando il paziente per la presenza di polmonite interstiziale presenta insufficienza respiratoria richiedente ossigeno supplementare.**

**Determina la riduzione della mortalità del 30%.**

**Controindicato nelle fasi iniziali (domiciliari) in cui inibirebbe le difese naturali che stanno agendo contro il virus, nelle quali è sufficiente l'uso dei fans!**



**CID (Coagulazione Intravascolare Disseminata), è la evoluzione immunitaria nelle fasi avanzate della malattia, cioè l'eccesso di infiammazione causa l'eccesso di coagulazione (come evidenzia l'immagine, vedi freccia rossa).**

Per questo la malattia è stata definita una **malattia virale di tipo influenzale nei primissimi giorni/ ma pure immunitaria, nelle fasi avanzate (se non intercettata immediatamente), visti i rapporti fra infiammazione esagerata e coagulazione esagerata.**

**La polmonite interstiziale bilaterale, è comunque spesso il primo sintomo di gravità, evidenziabile con le radiografie in un paziente che accusa tosse secca affanno, sete di aria, e allora la malattia è già in fase avanzata.**

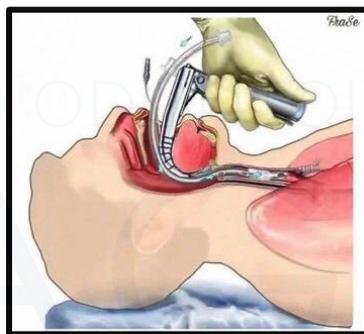
**d) Terapia mediante somministrazione di ossigeno.**

**La somministrazione avviene se occorre, prima con gli "occhialini nasali" poi con la NIV (ventilazione non invasiva) sia in modalità CPAP pressione di ossigeno**

continua (10 cm di acqua) o in modalità Bpap con pressione di ossigeno alternata utilizzando maschere facciali o il casco (una specie di scafandro con valvola).

Finché nelle fasi avanzate l'ossigeno deve essere somministrato purtroppo invasivamente **direttamente nei bronchi (IV, ventilazione invasiva)** o mediante **intubazione diretta o nel foro praticato in trachea, in sedazione** nel paziente **posizionato a decubito prono**, cioè a testa all'ingiù (prof. Luciano Gattinoni, Goettingen).

In casi estremi può essere attuata la **extra corporeal membrane oxygenation (ECMO)** che consiste nel sostituire l'azione polmonare di ossigenazione utilizzando una procedura di circolazione extracorporea aumentando, così, l'ossigenazione del sangue (tipo una dialisi, solo che invece di filtrare il sangue dai tossici non eliminati dai reni semplicemente lo si ossigena).



Sopra: L'intubazione per fare arrivare meglio l'ossigeno ai polmoni. Il paziente prima posizionato supino verrà dopo pronato).

Questa è chiaramente l'ultima possibilità **di dare l'ossigeno, (a bassa pressione però, non ad alta pressione come a febbraio 2020 in quanto si ottenevano effetti destruenti sulla trabecolatura polmonare fragile)**, per fare respirare la quota residua di polmone non rovinato dalla avanzatissima polmonite interstiziale bilaterale, che soffoca il paziente.

## **e) l'Immunoterapia, in cui distinguiamo:**

### **1. Plasma prelevato da pazienti guariti, contenente anticorpi specifici contro il coronavirus.**

Con una concentrazione di anticorpi neutralizzanti  $\geq 1:160$  specie nelle fasi iniziali della malattia, favorisce una più rapida guarigione virologica ed un miglioramento

clinico.

E' una terapia sperimentata a Pisa dal Prof. Menichetti, a Mantova e al San Matteo di Pavia, in Veneto.

**Si evidenziano effetti evidenti in poche ore** (crollo della febbre, miglioramento della respirazione etc.).

Attualmente è in corso lo studio TSUNAMI (multicentrico Italiano randomizzato) al quale hanno aderito le Strutture di Malattie Infettive della Regione Toscana.

**Molto efficace**, purché non siano già compromessi reni fegato ed altri organi!

Il **problema della quantità** disponibile di siero di pazienti guariti (si calcola che la dose di anticorpi necessaria per il trattamento di un paziente affetto da SARS-COVID-2 necessita del prelievo di anticorpi effettuato da almeno 3 pazienti guariti dall'infezione da SARS-COVID-2), e del potenziale **rischio** di contrarre altre malattie nonostante lo screening che potrebbe non evidenziare la presenza di altri virus, **sarà eliminato dall'avvento degli anticorpi monoclonali, sintetizzati in laboratorio.**

## **2. Terapia con anticorpi monoclonali (MOABS), impiegabili anche come terapia domiciliare del medico specialista.**

**Sono anticorpi uguali a quelli dei pazienti guariti, però realizzati in laboratorio con la tecnica dell'ingegneria genetica e quindi riproducibili in milioni di dosi.**

Impiegabili sia come **terapia** in pazienti selezionati (azzerano in tre giorni l'infezione vedi avanti), che come **prevenzione** conferendo un'**immunità immediata di 6/12 mesi. Fondamentale in attesa del vaccino che darà auspicabilmente un'immunità ben più lunga.**

Occorre infatti considerare l'intervallo di tempo fra, oggi per esempio, e quando si potrà fare il vaccino e la sua entrata in funzione dopo la seconda iniezione (circa 4 settimane).

**New England Journal of Medicine: risultati eccezionali in fase 2 e fase 3 quasi finite.**

**Sono il "farmaco" o meglio la strategia terapeutica salvavita temporanea.**

Al momento sono disponibili:

- **Regn-Cov-2** della Regeneron, fabbricato e già in uso in USA (ha salvato Trump)
- **Bamlanivimab**, è l'anticorpo monoclonale di Eli Lilly (LY-CoV555), fabbricato a Latina dalla BMSP, ma messo a punto a Sesto Fiorentino.

Via libera negli Usa da parte della FDA all'uso di emergenza per il trattamento dei pazienti con Covid-19.

950.000 dosi sono state acquistate dagli USA sin da ottobre 2020, e successivamente dal Canada, dalla Germania e dall'Ungheria).

**10.000 dosi offerte in omaggio all'Italia** per un trial clinico **erano state rifiutate!** Motivo: aspettare il parere delle agenzie regolatorie AIFA ed EMA. Una direttiva europea del 2001 consentirebbe però ai singoli stati di agire per conto proprio. Il vero motivo è di aspettare Siena.

Il professore Silvestri di Atalanta ne propose a Eli Lilly che li fabbricava in Italia per l'America, di adottarli anche in Italia, ma AIFA si oppose, finalmente è stata passata da EMA, e sono stati approvati da AIFA il 6 febbraio 2021.

- **Anticorpo monoclonale Vir-7831.** Viene prodotto a Parma (San Polo Torrile). L'azienda è specializzata in anticorpi monoclonali innovativi (che sta già fornendo a tutto il mondo per il trattamento di altre malattie come Lupus, Asma grave e Mieloma multiplo) .

- **Farmaco AZD7442 di Astra Zeneca.** Prodotto a Latina.

E' l'unione di due anticorpi monoclonali AZD8895 e AZD1061, individuati in due pazienti cinesi di Nashville, riprodotti sinteticamente in laboratorio.

Sperimentato in due gruppi:

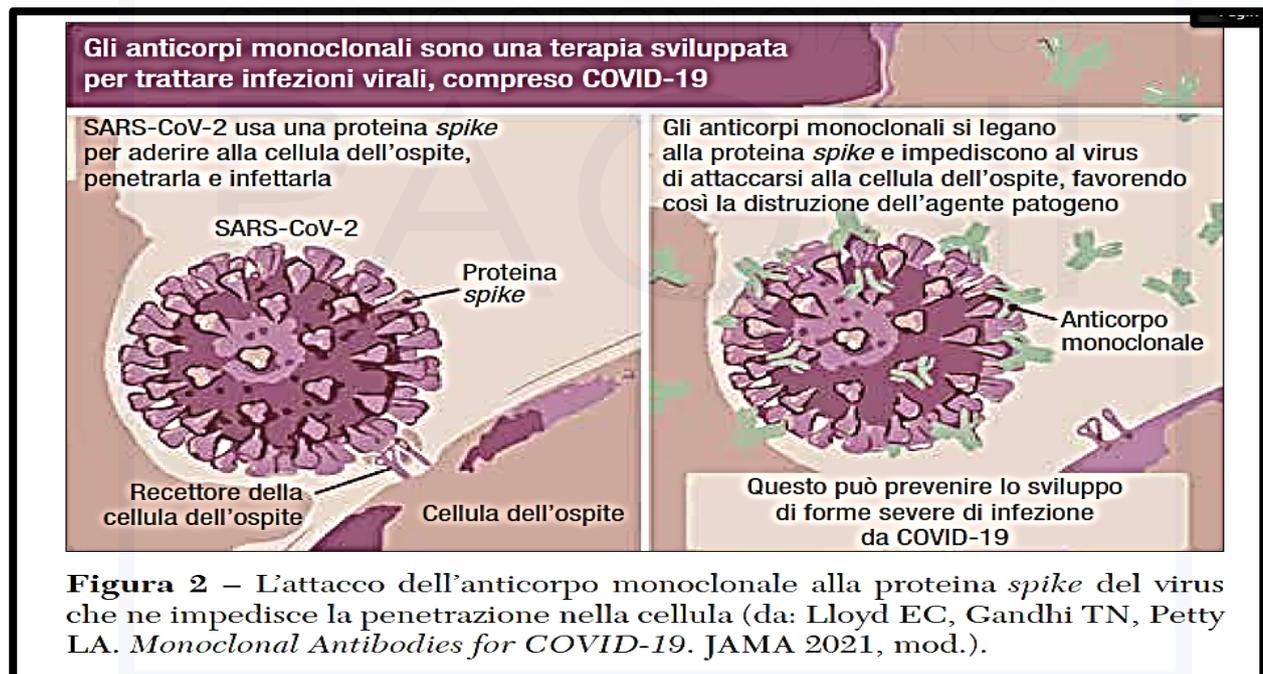
- **Storm Chaser** (pazienti stati in contatto con malati COVID-19) e
- **Provent** (pazienti che seguono terapie immunosoppressive, pazienti con leucemie, con malattie oncologiche, pazienti con HIV o altre patologie che intaccano il sistema immunitario).

- **Laboratorio Mad (Monoclonal antibody discovery)**, della fondazione Toscana life sciences (Tls), ex Sclavo ora Menarini, avanzata fase di realizzazione anche in Italia a Siena, nel sotto la direzione del prof. Rino Rappuoli.

Gli anticorpi scelti sono tre fra i quali LY-CoV-555.

Oltre ai pazienti “relativamente sani”, vi sono indicazioni particolarmente importanti:

pazienti immunodepressi, pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive, pazienti con leucemie, con malattie oncologiche, pazienti con HIV, diabete, malattie cardiovascolari o altre patologie che intaccano il sistema immunitario. Anticorpi monoclonali sono impiegati anche in altri settori della medicina per altre malattie, come la terapia della rabbia, di malattie respiratorie dei bambini prematuri.



Vanno impiegati nelle prime fasi. Problemi con la variante sudafricana, perché gli anticorpi erano mirati alle primissime mutazioni non alle recenti.

Terapie allo studio di possibile prossima immissione nell'uso ospedaliero:

- il ripristino dell'Interferone1, (proteina del sistema immunitario che difende dalle infezioni), carente nel 10% dei casi più gravi a causa:

- la correzione di un'anomalia genetica (cromosoma 3) che ne determina la scarsa sintesi nel corpo umano.

## In sperimentazione da Pfizer.

Si tratta di un **antivirale orale (PF-07321332)**, un inibitore della proteasi SARS-CoV2-3CL, che ha dimostrato una potente attività antivirale **in vitro** contro SARS-CoV-2, nonché attività contro altri coronavirus si potrebbe assumere per via orale.

Gli inibitori della proteasi si legano a un enzima virale (chiamato proteasi), impedendo al virus di replicarsi nella cellula.

Gli inibitori della proteasi sono stati efficaci nel trattamento di altri patogeni virali come l'HIV e il virus dell'epatite C, sia da soli che in combinazione con altri antivirali.

Le terapie attualmente commercializzate che prendono di mira le proteasi virali non sono generalmente associate a tossicità e come tale, questa classe di molecole può potenzialmente fornire trattamenti ben tollerati contro Covid-19.

**Altre terapie immunomodulanti sono state proposte, ma i pareri di AIFA (Agenzia Italiana Del Farmaco) sono i seguenti.**

### Tocilizumab.

Il primo studio randomizzato concluso a livello internazionale su tocilizumab, interamente realizzato in Italia, non ha mostrato alcun beneficio nei pazienti trattati né in termini di aggravamento (ingresso in terapia intensiva) né per quanto riguarda la sopravvivenza. In questa popolazione di pazienti, in una fase meno avanzata di malattia, lo studio può considerarsi importante e conclusivo, mentre in pazienti di maggiore gravità si attendono i risultati di altri studi tuttora in corso.

Nell'ambito del trattamento dei pazienti con Covid-19, il tocilizumab si deve considerare quindi come un farmaco sperimentale, il cui uso deve essere limitato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati, per uso compassionevole.

**Tocilizumab comunque è stato impiegato positivamente in Cina a Marzo.**

La casa farmaceutica svizzera produttrice ha dichiarato all'[AIFA](#) la propria

disponibilità ad avviare uno studio clinico sui pazienti affetti da COVID-19 in Italia.<sup>[18]</sup> Il 14 marzo, l'AIFA ha autorizzato l'avvio della sperimentazione in 5 ospedali del nord non comprendendovi quelli che per primi ne avevano rilevato l'utilità clinica.

Il 17 giugno, l'AIFA ha interrotto la sperimentazione per valutare l'efficacia del Tocilizumab, somministrato in fase precoce.

Comunque in caso di polmonite grave negli ospedali toscani le direttive terapeutiche recitano: considerare TOCILIZUMAB se P/F < 200 (vedi note), nell'impiego off label in casi selezionati.

**Azitromicina (Zitromax, Ribotrex, Azitromicina generico).**

La mancanza di un solido rationale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 **non consente di raccomandare "l'utilizzo ospedaliero dell'azitromicina"**, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina, fatta eccezione per eventuali sovrapposizioni batteriche, diceva l'FDA.

## **2) Terapie domiciliari, ovvero nel territorio, (vedi anche Appendici 1, 2, 3 e 4).**

**Fino dal marzo 2020 quando i medici di base iniziarono a curare i pazienti, a casa le disposizioni erano: tachipirina, misurare la febbre, ossimetria, contatto telefonico, e anche per assenza di DPI, i medici erano sconsigliati di fare le visite domiciliari.**

**Si perdeva quindi tempo prezioso e questo significava molto spesso di andare in ospedale gravissimi e anche con esiti letali!**

**Dove invece il servizio medico sul territorio era ben organizzato, come attrezzature e numero (i medici di base a febbraio e marzo 2020 erano però abbandonati, non debitamente protetti da DPI, per cui conseguentemente molti si rifiutavano di andare a visitare i pazienti a domicilio), i pazienti grazie all'effettuazione di valide cure precoci a casa erano curati meglio, e la mortalità ridotta.**

Questa terapia può essere effettuata o dai medici di base o con l'impiego delle **Unità Speciali di Continuità Assistenziale (U.S.C.A.) se adeguatamente preparate.** Purtroppo mancavano all'epoca i numeri e per fare un esempio in Lombardia

sarebbero occorse occorrerebbero 1.200 unità U.S.C.A. e a fine ottobre ce n'erano solo 30 (130 a fine novembre!).

Purtroppo in Lombardia e altre zone d'Italia a febbraio e marzo e forse anche aprile 2020, difettando i DPI (Dispositivi di Protezione Individuali come maschere camici guanti etc.) molti sanitari, non adeguatamente protetti si ammalavano e morivano.

Al 10 maggio 2021 i medici deceduti sono 359, la maggior parte nell'inizio 2020, perché mandati a mani nude (cioè senza DPI, vedi a Prevenzione) a curare i pazienti.

Oggi meglio protetti dai DPI necessari, i medici sono più disponibili.

Le terapie domiciliari sono terapie semplici, con farmaci di uso corrente ma di grande effetto se praticate al primissimo insorgere dei sintomi da molti medici italiani a casa. Alcuni esempi.

1) I medici dell'Istituto Mario Negri e dell'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo professori Giuseppe Remuzzi, Norberto Perico, Monica Cortinovis e il professor Fredy Suter per dodici anni primario di Malattie infettive all'ospedale di Bergamo, hanno preparato un documento che indica come loro curano i pazienti già a casa appena manifestino i primi sintomi riconducibili a Covid-19 e in attesa di sottoporsi a tampone (vedi Appendice 2: la terapia domiciliare secondo l'Istituto Negri, prof. Giuseppe Remuzzi).

**Il concetto è che:**

- la cura dei pazienti a casa non deve aspettare l'esito del tampone ma prevede interventi immediati molto semplici. Tutto passa dal medico di base, ovviamente.

I 5-7 giorni di attesa (necessari l'anno scorso) per il responso di un tampone di un paziente probabilmente malato, sono preziosi, perché senza fare nulla, possono diventare il ponte tra una infiammazione alle alte vie respiratorie e una possibile polmonite interstiziale.

**Si propone:**

**ai primissimi sintomi**, quelli soliti, tosse (presente nel 67% dei casi), febbre (43% dei casi), stanchezza, mialgia, mal di gola, nausea, vomito, diarrea, si fa il tampone, **ma non si aspetta**, e si comincia, trattando così il coronavirus come qualunque altra infezione delle vie respiratorie.

Quindi immediatamente:

- **Aspirina** (non tachipirina),
- **Aulin o Brufen o Celecoxib**, in caso di dolori
- **Eparina, qualora una specifica analisi ne richieda l'impiego.**
- **Cortisone mai all'inizio (solo se il paziente non respira perché già gravissimo, e in tal caso: ricovero d'urgenza).**

**L'antibiotico, in genere l'Azitromicina, è riservato ai soggetti fragili. In certe condizioni, il medico di base può procedere alla somministrazione di ossigeno.**

Tutto è descritto nell'Appendice 2.

È un protocollo frutto dell'esperienza sul campo, sperimentato su tantissime persone con tampone positivo e con sintomi, **tutte guarite senza passare dall'ospedale.**

**Finora in Italia sono centinaia i medici di base che hanno provato questo metodo.**

Nelle **linee guida USA** si parla tra l'altro di effetti antivirali non specifici ma comunque utili nelle fasi iniziali di: **zinco, azitromicina, doxiciclina, Fapiravir, della idrossiclorochina,**

**Parliamo dell'idrossiclorochina (un farmaco in passato contrastato da AIFA!).**

**Nelle prime fasi dell'epidemia (marzo/aprile) era stato consentito da AIFA** (Associazione Italiana del Farmaco) **l'uso off-label** (fuori dal "bugiardino", cioè dalle indicazioni di uso del farmaco autorizzate) **dell'idrossiclorochina** (Plaquenil nome commerciale).

Sulla base dei dati preliminari disponibili, unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi riportati nelle precedenti versioni della scheda.

**I risultati erano soddisfacenti.**

Successivamente **il 29 maggio 2020 la idrossiclorochina era stata eliminata** dai protocolli terapeutici da AIFA, FDA, Francia e Belgio per gli effetti collaterali, cardiaci etc. Questo in base ad una **erronea pubblicazione su Lancet (rivista medica peraltro autorevole che adduceva come causa “l'esiguità di pazienti partecipanti allo studio della sostanza!) che fu poi smentita a giugno.**

**I dosaggi** riportati nella prima pubblicazione in America erano **doppi** rispetto a quelli impiegati dai medici in Italia, che invece la prescrivono oggi ad un **dosaggio ridotto.**

**Ignorando la smentita di Lancet stessa, l'AIFA confermò comunque la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo del farmaco al di fuori degli studi clinici sottolineando che tali disposizioni si estendessero anche all'utilizzo di cloroquina.** Questo per assenza di studi randomizzati (cosa non fattibile in momenti cui l'estrema urgenza non consentiva di attenderne il risultato!!).

**Successivamente Lancet (la stessa rivista che prima era stata negativa e che poi aveva smentito) il 21 settembre 2020 rilevava riduzione della mortalità dal 30% al 50% nelle terapie intensive, in assenza di tossicità, nei giusti dosaggi.**

**Nelle linee guida USA 2020 la idrossiclorochina è contemplata.**

**Secondo molti medici italiani (terapia domiciliare COVID-19 tra gli altri) andava impiegata dai medici di base, per 6 giorni a basso dosaggio, subito all'insorgere dei primissimi sintomi, anche perché non esistono per il momento terapie alternative, sempre tenendo conto le possibili implicazioni QT.**

In effetti l'idrossiclorochina viene **comunemente adoperata** da anni per altre patologie (artrite reumatoide, lupus) **senza disturbi collaterali**, ma il parere dell'AIFA per COVID-19 essendo confermato, **8.700 medici** (tra i quali il dottor Andrea Stramezzi del gruppo medici COVID-19, hanno fatto una petizione ad AIFA per modificarne il parere emesso **il 9 dicembre 2020.**

**Dal 12 dicembre 2020 AIFA ne ha finalmente consentito l'uso.**

In Germania, tre stati in USA, Cina ed India idrossiclorochina e cloroquina, erano state comunque impiegate!

Non va dimenticato che è un farmaco che può avere complicanze a livello cardiologico, e pertanto il controllo medico deve essere rigoroso.

**Due esempi di iniziativa personale di medicina nel territorio nei primi mesi del 2020 (già 1 anno fa!).**

A Piacenza il dottor **Luigi Cavanna**, 67 anni, Primario di oncoematologia nell'ospedale di Piacenza, effettuava il **giro quotidiano dei contagiati dal virus, con l'aiuto di un infermiere, facendo quello che in Italia era stato poco considerato dalla politica: la medicina domiciliare.**

Oltre 3 mila interventi effettuati nel Piacentino: **meno del 5% degli infetti visitati a casa sono poi stati ricoverati: nessuno è morto!**

In pratica: attrezzato con miniecografo, palmare, saturimetro, tamponi, medicine, bombole di ossigeno, preannunciandosi per telefono dalla macchina con i malati che lo richiedevano, arrivato a domicilio, il professor Cavanna operava come se fosse in reparto.

Dopo la visita, controllato il polmone con l'ecografo per escludere che la polmonite interstiziale bilaterale fosse già in atto, fatto il tampone, partiva per la visita successiva, lasciando un farmaco antivirale e del cortisone, la bombola di ossigeno e il saturimetro per il monitoraggio costante da remoto, telefonando poi ai pazienti alla sera.

**Centinaia sono i contagiati che, grazie alle sei task-force di cure immediate a domicilio, hanno evitato l'ospedale,** evitando il disagio, anche psicologico specie per gli anziani, del ricovero ospedaliero.

**La sfida è la tempestività: se diagnosi e terapia arrivano entro 72 ore dai primi sintomi — dice Cavanna — nel 95% dei casi bastano tre pastiglie di idrossiclorochina, aspirina e azitromicina al giorno e un po' di ossigeno.**

**Il magazine Time lo descriveva come “il pioniere italiano delle cure domiciliari” contro la pandemia.**

Quindi tutti i problemi sarebbero stati risolti, **logicamente se la rete di medici di base nel territorio (sono 45.000) fosse stata attrezzata bene, con DPI nuovi quotidianamente (senza correre il rischio di ammalarsi) e**

semplici attrezzature come saturimetri ecografi portatili etc. per fornire un'adeguata quantità di U.S.C.A.

Conseguentemente gli ospedali non sarebbero stati intasati, i pazienti Covid, non si sarebbero aggravati e i pazienti affetti dalle altre patologie (tumoriali, diabetiche, pressorie, renali etc.), che non potevano essere curati adeguatamente, sarebbero sopravvissuti.

Questo sembrerebbe l'obiettivo della riforma della sanità dell'attuale governo Draghi / Speranza / Sileri che mira essenzialmente allo sviluppo di strutture attrezzate preospedaliere, (tipo Case della salute) dove i pazienti vanno a trovare il medico di base e dove possono effettuare varie modalità di analisi, sia ematiche che radiologiche, senza andare necessariamente a intasare gli ospedali.

In pratica auspico che la chiusura di tanti piccoli ospedali periferici effettuata nell'ultimo decennio, per costruire grandi casermoni, faccia un passo indietro, e possano venire riadattati a questo scopo per avvicinare il paziente alla terapia preospedaliera.

## **Appendice 1. La terapia domiciliare secondo l'Istituto Negri, prof. Giuseppe Remuzzi.**

Riassunto dell'Estratto dall'articolo Di Repubblica del 26 dicembre 2020. Come curare il Covid a casa per evitare il ricovero. Il professor Remuzzi: "Antinfiammatori ai primi sintomi"

Intervista al direttore dell'Istituto Mario Negri che spiega i contenuti del documento per i medici di famiglia e quali farmaci prendere: "Bisogna iniziare subito senza aspettare l'esito del tampone"

**21 DICEMBRE 2020.**

Come prevenire in tempo utile l'infiammazione, ovvero il fattore che più di ogni altro contribuisce ad aggravare la condizione del paziente positivo al Covid? Il professor Giuseppe Remuzzi, direttore dell'Istituto Farmacologico Mario Negri, e il professor Fredy Suter, a lungo primario di malattie infettive all'Ospedale di

Bergamo, hanno stilato un documento ad uso dei medici di famiglia che spiega, unendo la letteratura scientifica all'esperienza sul campo clinico, come curare a casa il Covid in sicurezza, minimizzando il rischio di ricovero in ospedale. Il concetto chiave è la tempestività nell'agire "Prima agisci, più hai successo nell'evitare il ricovero" spiega Remuzzi.

Come è nato il documento, professor Remuzzi?

Ecco, "documento" è la parola giusta: non si tratta infatti di un protocollo, né di linee guida. È invece una descrizione di come curiamo i nostri pazienti, minimizzando i ricoveri in ospedale. Il nostro documento nasce così: io ho presieduto la società mondiale di nefrologia, e ho contatti con moltissime persone soprattutto in America Latina, Asia, India, Bangladesh e Africa. In questi mesi molti di questi colleghi mi hanno scritto chiedendomi: "Ma tu come curi i tuoi pazienti Covid?". Questo succede anche in Italia: da tanti anni ormai rispondiamo a tutte le lettere dei pazienti, e in questo periodo tutti chiedevano: "Come si cura a casa il Covid?". Allora io e il professor Sutter, insieme alla dottoressa Cortinovia e al dottor Perico, abbiamo pubblicato un lavoro su *Clinical and Medical Investigations* per spiegare come curiamo i nostri pazienti Covid a casa loro.

Su cosa si basano le vostre raccomandazioni?

Su quello che si conosce del Covid, sulla letteratura scientifica relativa alla sua cura domiciliare, e sull'osservazione clinica dei pazienti con virus alle alte vie respiratorie.

Cosa differenzia il vostro approccio da quelli già esistenti?

Faccio una premessa: **moltissimi italiani** che si curano a casa ci telefonano perché hanno problemi di assistenza, che poi li inducono a rivolgersi **al Pronto soccorso. Però non ci vanno subito, ma solo quando si è già instaurata una fase iperinflammatoria, e allora magari la malattia evolve negativamente.** Noi invece proponiamo, quando si sentono i primissimi sintomi, di non fare la solita trafila, ovvero chiamare il medico (che magari non viene subito), poi prendere la tachipirina mentre si aspetta il tampone, e poi aspettare altri giorni per i risultati del tampone. **Quello che raccomandiamo, invece, è di prendere vantaggio sul virus non appena si può.**

E quindi cosa bisogna fare?

Appena si avvertono i **primitissimi sintomi** – come tosse, febbre, spossatezza, dolori ossei e muscolari e mal di testa - bisogna **iniziare subito il trattamento, senza aspettare i risultati del tampone.**

E agire come si fa con le virosi delle alte vie respiratorie.

**Quindi utilizzando non un antipiretico come la tachipirina, ma un farmaco antinfiammatorio**, così da limitare la risposta infiammatoria dell'organismo all'infezione virale. Questo perché è proprio nei primi giorni che la carica virale è massima.

Come evolve la malattia e come si interviene?

La malattia funziona così: nei primi 2-3 giorni, quando la malattia è in fase di incubazione e si è presintomatici, inizia ad esserci una carica virale che sale.

Poi, nei 4-7 giorni successivi, iniziano febbre e tosse e la carica virale diventa altissima. Quello è il momento cruciale e quello è anche il momento in cui di solito non si fa niente, perché magari ci si limita a prendere l'antipiretico aspettando il tampone.

Poi può seguire un periodo di infiammazione eccessiva (che gli inglesi chiamano "hyper inflammation"), con sindrome respiratoria acuta: è questa che mette le basi perché il virus arrivi ai polmoni e lì si crei quella che gli immunologi chiamano "tempesta di citochine" (ovvero una reazione eccessiva del sistema immunitario che danneggia l'organismo *ndr*). Con il nostro approccio vogliamo prevenire questa fase di infiammazione eccessiva: è questa la cosa più importante in assoluto per evitare un'evoluzione negativa della malattia.

Come si previene l'iper-infiammazione?

Usando - quando la febbre supera i 37,3 gradi o se ci sono mialgie, dolori articolari o altri sintomi dolorosi - **farmaci antinfiammatori chiamati "inibitori della ciclo-ossigenasi 2" (o COX-2 inibitori) ad esempio il CELECOXIB (Celebrex nota personale).**

Il medico può prescriverne, ovviamente se per quel paziente non ci sono controindicazioni, una dose iniziale di 400 milligrammi seguita da una di 200 nel primo giorno di terapia, e poi un massimo di 400 milligrammi per giorno nei giorni successivi, se necessario.

Questi farmaci inibiscono l'attività di un enzima infiammatorio, la ciclo-ossigenasi 2, e di tutte le prostaglandine (altre sostanze coinvolte nell'infiammazione) che sono formate dalla ciclo-ossigenasi 2.

Sono sostanze che, nel Covid, giocano un ruolo chiave nella morte delle cellule, nella tempesta citochinica e nella fibrosi interstiziale polmonare.

Un altro farmaco COX-2 inibitore utile a prevenire l'infiammazione eccessiva è la **NIMESULIDE** cioè **l'AULIN** (100 milligrammi due volte al giorno, dopo i pasti, per un massimo di 12 giorni).

Se ci sono problemi o controindicazioni per il celecoxib e la nimesulide, il paziente può rimpiazzare questi farmaci con **L'ASPIRINA** (500 milligrammi due volte al giorno dopo i pasti) anch'essa COX-2 inibitrice.

Se c'è febbre persistente, dolori muscoloscheletrici o altri **segnali di infiammazione avanzata il dottore può prescrivere un corticosteroide come il DESAMETASONE**: i corticosteroidi inibiscono molti geni proinfiammatori che producono citochine.

**La terapia domiciliare deve essere assolutamente sotto controllo medico, non deve essere assolutamente un "fai da te.**

Appena si avvertono i **primi disturbi**, il medico dovrebbe suggerire **subito l'antinfiammatorio** intanto che il paziente **aspetta il tampone**.

**E se il tampone è positivo?**

**Dopo 4-5 giorni si fanno degli esami**: la conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi, che ci dà l'idea della situazione immunologica. Poi si valuta la PCR (la proteina C reattiva), che ci indica se l'infiammazione sta andando avanti. La creatinina, per vedere com'è la funzione renale, il glucosio e un enzima per vedere come va il fegato.

**Se tutti questi esami risultano normali, il paziente può andare avanti con la sua aspirina o con la nimesulide, a seconda di ciò che aveva iniziato ad assumere. E normalmente la malattia si esaurisce nel giro di 10 giorni, o anche meno.**

**Se invece negli esami risultano dei valori fuori posto?**

Allora è opportuno fare una **radiografia al torace, che si può fare anche a casa. E il medico può prescrivere CORTISONE, eventualmente OSSIGENO e – se il paziente è una persona fragile e la radiografia del torace mostra una sovrapposizione batterica – un ANTIBIOTICO (AZITROMICINA).**

Se **l'esame del d-dimero** (marcatore che rileva un'eccessiva coagulazione del sangue) ci indica che comincia ad esserci un'attivazione della coagulazione, allora il medico può somministrare una bassa dose di un anticoagulante come **L'EPARINA**, sotto cute, per prevenire la trombosi. Un'analisi su 2.733 pazienti Covid ospedalizzati nel Mount Sinai Health System di New York mostra che tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, il 29% di coloro che hanno ricevuto una terapia anticoagulante è deceduto, **contro il 63% di coloro che non l'hanno ricevuta.**

La prima visita deve essere fatta dal medico, mentre gli esami possono essere fatti dagli infermieri che si recano a casa del paziente.

Se le cose non evolvono verso la polmonite interstiziale, il paziente guarisce a casa.

**Se invece la situazione peggiora, e la saturazione dell'ossigeno nel sangue diminuisce nonostante le cure – ovvero nonostante la terapia con ossigeno, cortisone ed eparina – allora il paziente va ricoverato in ospedale.** Io mi auguro che i pazienti che vanno in ospedale siano molto pochi: quelli che abbiamo curato il professor Suter e io sono malati che di solito non ci vanno. Però, come dicevo prima, il nostro documento non è ancora uno studio, è più una spiegazione di come curiamo noi i pazienti Covid.

Seguirà uno studio vero e proprio?

Sì. Quando gli statistici avranno stabilito la dimensione del campione, confronteremo un certo numero di pazienti curati col nostro approccio e un uguale

numero di pazienti che seguono la strategia più comune: curarsi con la tachipirina e aspettare il tampone. Sarà difficile trovare delle differenze su parametri come l'ospedalizzazione, perché l'80% dei malati di Covid non va in ospedale, però terremo conto di fattori come la durata dei sintomi, l'eventuale aggravamento, la mancanza di respiro. E poi se su 100 pazienti, 10 finiscono in ospedale con una strategia e 20 finiscono in ospedale con l'altra, questa può essere un'indicazione utile per confrontare le due strategie, perché alla fine i pazienti che muoiono sono tra coloro che si sono così aggravati da richiedere il ricovero.

**Come mai finora non si è posta grande attenzione alla necessità di iniziare la terapia il prima possibile per evitare che la malattia degeneri in modo grave?**

Non saprei. Comunque vorrei precisare le nostre raccomandazioni sono fondate sulla letteratura scientifica.

Ad esempio sull'International Journal of Infective Diseases un lavoro sulla **nimesulide** mostra che gli inibitori della ciclossigenasi 2 inibiscono le prostaglandine e quindi riducono le componenti della famosa "tempesta di citochine".

Un altro recente studio interessante, pubblicato a fine ottobre su Anesthesia and Analgesia, mostra che **l'uso dell'aspirina** si associa a minor bisogno di ventilazione meccanica, minore necessità di essere ammessi in terapia intensiva e minore mortalità del paziente.

Invece la società di farmacologia francese ha trovato che l'utilizzo di **paracetamolo**, in persone che hanno forme avanzate della malattia, **potrebbe persino nuocere**, perché sottrae glutatione (ovvero un antiossidante naturale prodotto dal fegato *ndR*), sostanza importante – perlomeno in teoria, non è stato fatto uno studio su questo - per la capacità di difenderci dalle infezioni virali.

Ci sono già medici e organizzazioni che vogliono adottare il vostro metodo?

Tanti – medici, ricercatori, pazienti - ci hanno chiesto queste raccomandazioni. Un'azienda ospedaliera di Treviso intende adottare il nostro metodo.

Se dovesse riassumere lo spirito del vostro approccio alla cura domestica del Covid?

Direi che è il medico di famiglia che ha nelle sue mani il segreto della cura del Covid a casa. È una cosa che mi dice sempre il professor Suter, che è stato primario di malattie infettive nel nostro ospedale per tanti anni, poi si è dedicato alle cure palliative e, con la crisi pandemica, ha iniziato ad andare a casa dei pazienti Covid. La cosa cruciale per il medico di famiglia è, appunto, andare a casa di questi pazienti, almeno la prima volta. E poi sentirli nei primi giorni, valutare l'evoluzione e fare in modo che un infermiere possa fare al paziente i tre esami che dicevamo, ed eventualmente la radiografia al torace. E poi, se la malattia progredisce, si può passare un certo numero di giorni con cortisone ed eparina sotto cute nel caso di persone anziane o allettate, per prevenire la trombosi nei periodi più critici. Sono tutte cose estremamente semplici e alla portata di tutti, però prevedono una giusta attenzione alle cure domiciliari.

### **Statistiche sui pazienti curati con il protocollo Mario Negri.**

Paragonando 90 pazienti trattati col protocollo Mario Negri a 90 pazienti trattati convenzionalmente:

- ospedalizzazione 2,2% a fronte del 4,4% trattati convenzionalmente,
- degenza 44 giorni a fronte di 481 giorni nei trattati convenzionalmente,
- costi 28.000 euro a fronte di 296.000 euro nei trattati convenzionalmente,
- anosmia e ageusia 23% a fronte del 73% nei trattati convenzionalmente.

## **Appendice 2.**

*Documento SIMG - SIMIT*  
**IL PERCORSO DEL PAZIENTE CON COVID-19 DALLE CURE DOMICILIARI  
TRADIZIONALI  
AL LINKAGE TO CARE  
CON I CENTRI SPECIALISTICI**

***Autori:** Claudio Cricelli, Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi, Aurelio Sessa, Tecla Mastronuzzi, Francesco Lapi, Massimo Andreoni, Marcello Taviolo*

## **PREMESSA**

La pandemia da SARS-CoV-2 ha colpito finora **oltre 140 milioni di persone nel mondo superando i 4 milioni di morti (n.d.r ) luglio 2001)**. Pur non potendo stabilire con precisione i tassi di diffusione dell'infezione a causa dell'alta prevalenza di soggetti asintomatici tra gli infettati, è **incontestabile ammettere che si tratta di una infezione che porta a morte oltre il 2% dei soggetti con infezione sintomatica accertata.**

**Nell'attesa che la vaccinazione di massa consenta di evitare la malattia grave e l'accesso all'ospedale, l'assistenza portata a domicilio con terapie sintomatiche rappresenta il perno della gestione dei pazienti con COVID-19.**

**Pertanto, una corretta gestione dei casi con attento monitoraggio dei pazienti rappresenta la strada migliore per evitare l'accesso in ospedale.**

La comprensione delle varie fasi della malattia può aiutare a meglio attuare le terapie disponibili che si sono arricchite in queste ultime settimane anche dell'uso degli anticorpi monoclonali.

Questa recente possibilità terapeutica **avvicina finalmente i medici curanti del paziente agli specialisti ospedalieri realizzando quell'estensione di competenze reciproche su pazienti con malattia borderline tra ospedale e domicilio (linkage to care).**

Lo scopo di questo documento è quello di esaminare sinteticamente le **opzioni disponibili** per il corretto approccio al paziente con COVID-19 che inevitabilmente parte dall'inquadramento clinico.

## INDICE

- 1. La malattia di COVID-19: inquadramento del paziente e monitoraggio clinico 4**
- 2. Opzioni terapeutiche per la gestione domiciliare: razionale d'uso e corretto impiego dei farmaci tradizionali 5**
- 3. La stratificazione del paziente e l'applicazione dell'indice rischio/opportunità 7**
- 4. Il linkage to care con i centri specialistici: gli anticorpi monoclonali**
  - a. Meccanismo d'azione 8**
  - b. La selezione del paziente 9**
  - c. Timing: dalla richiesta alla somministrazione 10**
  - d. Effetti collaterali e controindicazioni 11**

e. **Quesiti aperti: *effetti sulla evoluzione dell'infezione; la risposta del sistema immune;***

***il rischio di reinfezione, la prevenzione negli immunodepressi non vaccinati e negli esposti*** 12

## **5. Il futuro prossimo** 134

### **1. LA MALATTIA DI COVID-19: INQUADRAMENTO DEL PAZIENTE E MONITORAGGIO CLINICO**

Il **riconoscimento precoce** dei pazienti con sospetta infezione da SARS-CoV-2 ed una rapida diagnosi di COVID-19 sono passaggi **fondamentali per prevenire la trasmissione** dell'infezione ad altri individui ed iniziare al contempo un **trattamento efficace** unitamente all'attivazione del processo di segnalazione del caso ed all'isolamento del soggetto, alla valutazione della condizione clinica ed alla presa in carico del malato.

**Per una parte di queste attività e soprattutto per la valutazione e monitoraggio dello stato di malattia, il medico curante del paziente ha a disposizione la possibilità di attivare l'intervento delle USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale) e di usufruire di sistemi di televisita e telemonitoraggio.**

**Quest'ultimo è in effetti pienamente realizzabile con il supporto di semplici apparecchi (pulsossimetro, automisuratore della pressione arteriosa) e di scale di valutazione (test del cammino, test della sedia, MEWS).**

La **sintomatologia** dei soggetti infettati da SARS-CoV-2 varia **da assente del tutto (portatori asintomatici) a lieve-moderata fino a severa-critica**. Fortunatamente la maggior parte dei casi presenta sintomi lievi (raffreddore, faringite, febbre, cefalea, anosmia, ageusia, diarrea,...) ed ha una prognosi buona con guarigione completa in pochi giorni senza reliquati. Generalmente il coinvolgimento polmonare si realizza dopo alcuni giorni ma il periodo resta del tutto variabile.

**L'ospedalizzazione si impone nei casi con malattia severa (polmonite estesa, microembolia polmonare con conseguente riduzione degli scambi gassosi ed insufficienza respiratoria) che può evolvere in critica nel giro di poche ore con necessità di terapie intensive o addirittura rianimatorie.** La maggior parte dei casi gravi si presenta in soggetti anziani e con comorbidità. Oltre l'età (>70 anni), diversi fattori di rischio sono stati associati a prognosi peggiore (obesità, diabete mellito, malattie cardiovascolari, neoplasie maligne, insufficienza renale cronica, pneumopatie croniche) tanto da indurre a stilare un indice di vulnerabilità individuale utile ad inquadrare il singolo soggetto in una ben definita classe di rischio.<sup>5</sup>

## 2. OPZIONI TERAPEUTICHE PER LA GESTIONE DOMICILIARE: RAZIONALE D'USO E CORRETTO IMPIEGO DEI FARMACI TRADIZIONALI

Il medico di famiglia (MMG) ha sviluppato competenze specifiche e ricopre un ruolo fondamentale nella gestione del paziente con malattia di COVID-19. La maggioranza dei pazienti è per fortuna gestibile a domicilio e la decisione di avviare qualunque forma di trattamento ricade proprio sul medico curante del paziente spesso coadiuvato dai colleghi della continuità assistenziale e soprattutto delle USCA. I dati clinici dimostrano che la maggior parte dei soggetti che si infettano guarisce dalla malattia senza alcun tipo di trattamento specifico avvalendosi del solo uso di farmaci sintomatici.

La decisione di gestire a domicilio il paziente con COVID-19 e di monitorarlo attivamente senza il ricorso a terapie particolari o al ricovero in ambiente ospedaliero si deve basare sulla valutazione del rischio clinico. I soggetti del tutto asintomatici resteranno isolati a casa con monitoraggio giornaliero a prescindere da età e presenza di fattori di rischio. I pazienti con sintomatologia lieve-moderata di età >65 anni o con importanti fattori di rischio per evoluzione severa hanno da pochi mesi la possibilità di essere sottoposti a trattamenti innovativi con anticorpi monoclonali. Quindi, oggi, di fronte ad un paziente con diagnosi accertata di COVID-19 il medico deve prendere subito decisioni basandosi su due ordini di valutazioni a cui far seguire l'attivazione di percorsi differenti: a) entità di malattia presentata dal paziente e durata in giorni dei sintomi; b) appartenenza o meno del paziente ad una classe di rischio. Se il paziente rientra tra le condizioni riportate nella tabella delle indicazioni per terapia con anticorpi monoclonali stilata da AIFA, il medico deve avviare rapidamente le procedure per consentire la somministrazione di questi farmaci. Diversamente deve controllare la malattia del suo assistito con una razionale prescrizione dei farmaci tradizionali basandosi sulle raccomandazioni del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e delle più autorevoli Società Scientifiche.

In particolare, il paracetamolo è suggerito come una scelta sicura/ raccomandabile per la gestione dello stato febbrile.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi l'acido acetilsalicilico e l'ibuprofene, sono risultati efficaci nel trattamento della sindrome simil-influenzale COVID-19 correlata ed inoltre dimostrano un potenziale beneficio nel contrastare la tempesta citochinica proinfiammatoria generata dall'infezione con conseguente riduzione del rischio di peggioramento delle manifestazioni respiratorie.

L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) può proteggere l'endotelio, probabilmente riducendo il livello dei biomarcatori infiammatori, e può prevenire la disfunzione polmonare 6 micro e macrocircolatoria e possibilmente limitare il danno d'organo.

Pertanto, i pazienti COVID-19 costretti a letto con sintomi respiratori acuti potrebbero essere trattati con EBPM per prevenire il tromboembolismo polmonare. Si raccomanda una **singola iniezione sottocutanea giornaliera di enoxaparina alla dose profilattica 40 mg / die (4000 UI, 20 mg / die in presenza di insufficienza renale grave o basso peso corporeo) fino a quando il paziente non recupera la mobilità.**

Dosi maggiori sono da considerare allorché si sospetti un microembolismo polmonare e si è in attesa di ricovero ospedaliero: 80 mg / die (8000 UI) in pazienti con funzione renale normale e peso corporeo normale, 100 mg / die (10.000 UI) in pazienti con peso corporeo elevato, 40 mg / die (4000 UI) in pazienti con malattia renale da moderata a grave o basso peso corporeo. Infine, se l'uso di EBPM può contribuire a mitigare la tempesta infiammatoria come supposto in altre situazioni cliniche, resta da dimostrare in soggetti con COVID-19.

**L'uso di farmaci in grado di spegnere l'infiammazione può produrre importanti benefici in termini di controllo della malattia. Il corticosteroide desametasone ha dimostrato una riduzione dei decessi per COVID-19 di un terzo nei pazienti con ventilatore e di un quinto in quelli con ossigeno. Tuttavia, i pazienti che si trovano in una fase iniziale dell'infezione possono essere svantaggiati dalla somministrazione di steroidi che potenzialmente causano un ritardo nella clearance del virus e inibiscono la proliferazione linfocitaria. Il loro uso dovrebbe essere limitato solo ai pazienti con importanti disfunzioni polmonari che richiedono assistenza respiratoria spesso combinata con altri rimedi. La maggior parte dei pazienti COVID-19 a casa non è grave, quindi l'uso di steroidi a domicilio è limitato.**

**La terapia antibiotica è inefficace** e non raccomandata per il trattamento di un'infezione virale. Le evidenze della letteratura scientifica non supportano l'uso dell'azitromicina nel trattamento del COVID-19. In questi pazienti, l'uso di antibiotici deve essere scoraggiato, poiché in assenza di beneficio comporta un'elevata insorgenza di resistenze batteriche e sviluppo secondario di germi resistenti che avranno un impatto sul carico di malattia e decessi sia durante la pandemia COVID-19 che dopo. **Gli antibiotici hanno un razionale allorché vi sia un forte sospetto clinico di superinfezione batterica (es - ricomparsa di febbre dopo un periodo di defervescenza e / o evidenza radiologica di polmonite di nuova insorgenza e/ o evidenza microbiologica di infezione batterica). Solo in questi casi è possibile prescrivere antibiotici seguendo le linee guida per il trattamento della polmonite acquisita in comunità.**<sup>7</sup>

### **3. LA STRATIFICAZIONE DEL PAZIENTE E L'APPLICAZIONE DELL'INDICE DI RISCHIO/OPPORTUNITÀ**

La stima del rischio di complicanze respiratorie nel paziente con COVID-19 è ovviamente fondamentale nel processo di clinical decision making sia dal punto di vista etico che di salute pubblica. Nel setting della medicina generale in particolare, oltre all'opportunità di identificare il paziente nella fase precoce di insorgenza dei sintomi o di testing del soggetto a rischio (es.: contatto stretto di un familiare con COVID-19), sussistono le condizioni clinico-epidemiologiche (i.e.: dovute all'elevata variabilità clinica e numerosità degli assistiti) e strumentali (i.e. ampia diffusione di strumenti informatici nelle cure primarie) per poter usufruire in modo pragmatico di tools prognostici per il paziente COVID, già implementati negli strumenti software utilizzati per l'assistenza quotidiana.

**Ciò, oltre a velocizzare e semplificare la gestione dei pazienti in base a quanto indicato dagli enti regolatori, come ad esempio le categorie di eleggibilità alla vaccinazione antiCOVID per i pazienti che ancora non hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2, o alla terapia con anticorpi monoclonali (MoAbs) per i positivi al tampone molecolare, permette di stabilire delle priorità di trattamento e gestione clinica dovute alla combinazione dei diversi fattori di rischio.**

A tal scopo, la SIMG ha recentemente sviluppato, tramite il proprio database Health Search (HS), l'HS-CoVI(Vulnerability Index)d che ha una duplice declinazione: da un lato stratifica la popolazione eleggibile alla vaccinazione, dall'altra supporta la decisione clinica per la somministrazione dei MoAbs.

Lo score, attualmente in valutazione da parte della letteratura internazionale, integra infatti le condizioni cliniche disponibili nei record elettronici dei medici di famiglia, già indicate dagli enti regolatori, con le altre variabili parte della specifica storia clinica del paziente sì da fornire un unico indice di confronto individuale.

L'accuratezza predittiva dello score è risultata elevata con un potere discriminante del rischio di ospedalizzazione/decesso COVID-19-correlato, superiore all'80%. L' HS-CoVI, oltre alla pratica clinica, ha anche un impiego per comprendere l'eleggibilità dei pazienti all'inclusione in studi clinici sia sperimentali che osservazionali, sempre nel continuum assistenziale tra medicina territoriale e specialistica ospedaliera. 8

#### **4. IL LINKAGE TO CARE CON I CENTRI SPECIALISTICI: GLI ANTICORPI MONOCLONALI**

##### **a. Meccanismo d'azione**

**I MoAbs neutralizzanti SARS-CoV-2 rappresentano un promettente approccio nel contrastare la COVID-19, per il loro potenziale ruolo nel prevenire l'infezione e nel migliorare la sintomatologia e limitare la progressione a forme più severe di malattia.**

**I MoAbs sono anticorpi identici fra loro, prodotti da un solo tipo di cellula immunitaria (cioè da un clone cellulare), e differiscono dai sieri policlonali immuni dove sono presenti anticorpi diversi specifici per diversi antigeni o specifici per diverse regioni dello stesso antigene.**

I MoAbs neutralizzanti SARS-CoV-2, hanno come target principale la proteina spike (S), una glicoproteina trimerica posta sulla superficie virale che media l'ingresso del virus nelle cellule ospite. Questa proteina è composta da due subunità funzionali, S1 e S2, che mediano l'interazione e la fusione del virus con la cellula ospite. La regione della proteina spike che interagisce con il recettore della cellula ospite è detta "Receptor Binding Domain" (RBD), è localizzata a livello della subunità S1, e lega l'enzima umano angiotensina 2 (ACE2) che funziona dunque come recettore cellulare, determinando delle modifiche conformazionali di S2 che favoriscono la fusione e l'ingresso virale. Anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 vengono naturalmente prodotti da una significativa parte di pazienti con l'infezione, dopo circa 10 giorni dall'esordio, in quantità direttamente proporzionali alla severità di malattia. Un crescente numero di MoAbs anti SARS-CoV-2 sono stati sviluppati e caratterizzati e studi sulla loro efficacia per il trattamento e la prevenzione della COVID-19 sono in corso.

Tra i prodotti in studio, i MoAbs prodotti da Regeneron Pharmaceuticals, Inc, supportato dal National Institute of Allergy and Infectious Disease, NIAID (REGN-COV2 cocktail - Casirivimab e Imdevimab) e da Eli Lilly&co, in collaborazione con la biotech canadese AbCellera e con il NIAID Vaccine Research Center (Bamlanivimab - LY-CoV555 ed Etesevimab - LY-CoV016), sono quelli attualmente più progrediti nello sviluppo clinico. I dati degli studi pubblicati indicano l'assenza di beneficio nei pazienti ospedalizzati con fase avanzata di malattia, mentre l'utilizzo in contesti più precoci, è stato associato a una riduzione della carica virale con evidenze preliminari di riduzione del numero di ospedalizzazioni, visite mediche e accessi in Pronto Soccorso COVID-19-relati.<sup>9</sup>

Oltre a quelli di Lilly e Regeneron, sono in corso di realizzazione numerose sperimentazioni su altri MoAbs, consultabili su ClinicalTrials.gov e letteratura scientifica. Tra questi, **da segnalare i dati relativi al MoAb Sotrovimab (VIR-7831), realizzato dall'alleanza tra la biotech statunitense Vir Biotechnology e il gruppo GlaxoSmithKline; questo MoAb ha dimostrato in vitro una maggiore capacità di neutralizzare le varianti, grazie al fatto che si lega ad un epitopo della proteina spike del Sars-CoV-2 altamente conservato.**

È sulla base dei risultati degli studi sopra riportati che le autorità regolatorie (prima FDA, poi la European Medicines Agency – EMA), si sono espresse a favore dell'utilizzo dei MoAbs, in pazienti non ospedalizzati, che non richiedono ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia. Il Ministro della Salute, con il Decreto del 6 febbraio 2021 sulla "Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di MoAbs per il trattamento di COVID-19. (21A00788)" (GU n.32 del 8-2-2021), ha stabilito detta **autorizzazione per i farmaci bamlanivimab (Eli Lilly), bamlanivimab/etesevimab (Eli Lilly) e casirivimab/imdevimab (Regeneron-Roche).**

## b. La selezione del paziente

**La somministrazione dei MoAbs è riservata a pazienti non ospedalizzati, di età >12 aa, e con peso > 40 kg con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata da tampone molecolare o antigenico di terza generazione e con malattia di grado lieve-moderato ma a rischio di progressione ed ospedalizzazione, e comunque entro 10 gg dall'esordio dei sintomi.** I pazienti devono avere almeno una delle

seguenti condizioni:

- indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup> in pazienti di età >= 18 anni oppure > 95° per età e genere in caso di pazienti di età < 18 anni
- presenza d'insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
- essere portatori di diabete mellito non controllato (HbA1c>9,0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- avere una immunodeficienza primaria o secondaria
- avere un'età> 65 anni
- presenza di malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)<sup>10</sup>
- presenza di epatopatia cronica
- presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- presenza di emoglobinopatie
- patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

**Sono eleggibili al trattamento oltre il 10° giorno i soggetti con immunodeficienza primitiva o secondaria e coloro che risultano positivi al tampone molecolare e sierologia negativa.**

Fondamentale resta la precocità diagnostica da parte del MMG che pone la diagnosi e già per i sintomi lievi-moderati chiede l'intervento terapeutico entrando in contatto con il centro somministratore in base ai diversi protocolli organizzativi regionali.

## c. Timing: dalla richiesta alla somministrazione

Alcuni individui potrebbero non trarre beneficio dalla vaccinazione, poiché gli studi sui vaccini pubblicati fino ad oggi non hanno mostrato un'efficacia del 100%. D'altro canto, l'esperienza reale ha dimostrato che molte persone continueranno a essere a rischio di infezione a causa della mancata somministrazione del vaccino, in gran parte a causa di problemi di fornitura ma anche, in parte, a causa della non volontà di vaccinarsi.

Il percorso di accesso alle cure per il paziente con malattia da COVID.19 lieve-moderata e che rientri nelle categorie individuate da AIFA prevede l'appropriatezza

prescrittiva e l'efficienza organizzativa quali elementi di base caratterizzanti l'ottimizzazione del percorso a vantaggio dei pazienti, della comunità e dell'organizzazione sanitaria regionale.

Nel momento in cui si introduce al paziente con COVID-19 la possibilità del trattamento con MoAbs, devono essere considerati i seguenti punti:

- mentre la maggior parte delle persone con COVID-19 da lieve a moderata guarisce, alcune persone sono a rischio di progredire a COVID-19 grave e/o ricovero
  - oggi sono disponibili trattamenti sicuri ed efficaci per ridurre la probabilità di progressione in quei pazienti. Questi trattamenti possono essere somministrati in regime ambulatoriale. Sono autorizzati, ma non ancora approvati dalle autorità per cui necessita il consenso del paziente<sup>11</sup>.
  - questi trattamenti sono più efficaci quanto prima vengono avviati dopo un test SARS-CoV-2 positivo, di solito entro 3 giorni e non oltre 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi, ad eccezione dei soggetti con immunodeficienza primitiva o secondaria o con tampone molecolare positivo e test sierologico negativo
  - non si deve aspettare che i sintomi peggiorino
  - queste terapie sono disponibili a costo nullo
- I pazienti che accettano la terapia con MoAbs devono essere informati che:
- dovranno recarsi in un centro di infusione, dove riceveranno una singola infusione del trattamento
  - l'infusione richiederà fino a un'ora e poi dovranno essere monitorati per un'altra ora
  - potrebbero manifestare febbre e brividi nelle prime ore di trattamento, ma questi effetti sono di breve durata e molti pazienti si sentono meglio già entro 1 o 2 giorni
  - esiste una rara possibilità di anafilassi e verranno prese precauzioni per osservare le reazioni all'infusione e trattare se necessario.
  - saranno monitorati telefonicamente dal centro somministratore per 30 giorni dopo l'infusione
  - **si raccomanda di attendere 90 giorni tra il trattamento con MoAbs e la successiva vaccinazione.**

**Ottenuto il consenso da parte del paziente, il medico curante o di continuità assistenziale o USCA inoltra la richiesta per mail al centro valutatore/somministratore con allegati tutti i dati del paziente compreso il recapito telefonico e la residenza, pre-avvisando telefonicamente i colleghi addetti.**

I medici specialisti addetti alla somministrazione dei MoAbs, valutata l' idoneità del paziente alla terapia, danno risposta per mail al medico proponente, prendono contatto con il paziente ed organizzano quanto prima possibile l' infusione. Relativamente al timing dalla richiesta alla somministrazione si deve tener presente che soggetti con accertata positività per SARS-CoV-2, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza, devono essere preferibilmente trattati entro le 72 ore dalla comparsa dei sintomi o dalla positività del tampone naso-faringeo. Quindi il tempo di esecuzione dell' infusione dei MoAbs è molto stretto e comunque tale da non far superare i criteri di elegibilità al trattamento.12.

#### **d. Effetti collaterali e controindicazioni**

I MoAbs non essendo sostanze chimiche non sono gravati da particolari effetti collaterali. Infatti, essendo stati sviluppati con le più recenti tecnologie, gli effetti collaterali generalmente sono minimi, e come per la somministrazione di proteine per via endovenosa può produrre reazioni dalle forme molto variabili, che vanno dalla febbre al malessere generale, all' allergia che in rari casi può essere anche grave.

#### **e. Quesiti aperti: *effetti sulla evoluzione dell' infezione; la risposta del sistema immune; il rischio di reinfezione, la prevenzione negli immunodepressi non vaccinati e negli esposti***

Non ci sono ancora molti dati effetti relativi a come la somministrazione di MoAbs possa modificare la risposta immunitaria specifica del soggetto trattato.

Sicuramente una efficace riduzione della replicazione virale in presenza di MoAbs riduce la stimolazione antigenica con una possibile ridotta risposta immunitaria specifica sia della componente umorale (anticorpi) che cellulare specifica. Questo comunque non dovrebbe impedire al soggetto trattato a sviluppare una risposta immunitaria tale da impedire, o comunque ridurre, il rischio di reinfezione.

È possibile anche immaginare che l' uso dei MoAbs possa essere esteso oltre che alla terapia di soggetti infetti ad alto rischio di progressione, anche a strategie di prevenzione in soggetti immunodepressi non vaccinati esposti al virus. In questo caso infatti, i MoAbs potrebbero fornire per alcune settimane una buona protezione dall' infezione. Certamente gli studi che saranno effettuati nei prossimi mesi potranno dare risposte esaurienti a molti di questi quesiti.13

## **5. IL FUTURO PROSSIMO**

L' indicazione all' utilizzo dei MoAbs da parte dei MMG non solo ha improvvisamente avvicinato la medicina generale alla specialistica, ma al contempo ha reso potenziale prescrittore di queste molecole proprio il MMG consentendogli di prendere finalmente piena coscienza di una nuova categoria di farmaci e di rendersi decisore della storia naturale della malattia di COVID-19. Il campo di applicazione di queste molecole è stato finora soltanto sondato; ampi

scenari si aprono sul loro uso non solo in campo infettivologico ma anche oncologico, immuno-reumatologico, metabolico, cardio-vascolare. L'esperienza fatta, seppur breve e limitata, ha però permesso la condivisione di campi finora solo di competenza specialistica e promette il raggiungimento di nuovi obiettivi alla medicina generale.

Sono infatti in corso studi sull'utilizzo dei MoABs per via intramuscolo, una via di somministrazione che potrebbe semplificare il lavoro dei medici e la vita dei pazienti grazie alle cure domiciliari in pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati. Proprio per questo sarà decisivo rafforzare la collaborazione ospedale-territorio, quindi l'allerta del medico impegnato a mantenere il contatto con il paziente positivo in modo da somministrare la terapia quanto più possibile in fase precoce.

L'ultima frontiera della terapia potrebbe essere quella di affiancamento a nuovi antivirali specifici per COVID-19 in formulazione orale, consentendo così di avere a disposizione una doppia arma per combattere l'infezione virale già ai primi sintomi. Certamente i MoABs per Sars-Cov-2 rappresentano una nuova arma efficace contro il virus e probabilmente in un prossimo futuro potrebbero trovare spazio anche per una terapia di profilassi in soggetti ad alto rischio di evoluzione di malattia e venuti a contatto con soggetti infetti.

Un ultimo aspetto sarà quello di vedere come il virus si possa evolvere modificandosi strutturalmente con l'emergenza di nuove varianti eventualmente resistenti ai MoABs attualmente utilizzati. Questa evenienza fa sì che si debba tenere una stretta sorveglianza sulle varianti circolanti per essere pronti a realizzare eventualmente nuove formulazioni efficaci.

### **Appendice 3. Aggiornato il protocollo delle cure a casa per il Covid in Piemonte.**

**[ufficiostampa.giuntaregionale@regione.piemonte.it](mailto:ufficiostampa.giuntaregionale@regione.piemonte.it) 6 Marzo 2021.**

E' stato **aggiornato** il protocollo per la **presa in carico a domicilio dei pazienti Covid** effettuata dalle Unità speciali di continuità assistenziale (Usca), dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta.

**Ad illustrare le novità l'assessore regionale alla Sanità, Luigi Genesio Icardi: "Introduciamo l'utilizzo dell'idrossiclorochina nella fase precoce della malattia, insieme a farmaci antinfiammatori non steroidei e vitamina D. In più, prevediamo la possibilità di attivare 'ambulatori Usca' per gli accertamenti diagnostici altrimenti non eseguibili o difficilmente eseguibili al domicilio, ottimizzando le risorse professionali e materiali disponibili".**

“Siamo convinti, perché lo abbiamo riscontrato sul campo fin dalla prima ondata, che **in molti casi il virus si possa combattere molto efficacemente curando i pazienti a casa** - precisa Icardi - Non vuol dire limitarsi a prescrivere paracetamolo per telefono e restare in vigile attesa, ma prendere in carico i pazienti a domicilio. Siamo stati tra i primi, l'anno scorso, a siglare un protocollo condiviso con Asl, Prefetture e organizzazioni di categoria dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta. L'obiettivo è evitare che i ricoveri, così come le degenze prolungate oltre l'effettiva necessità clinica, delle persone che possono essere curate a domicilio determinino una consistente occupazione di posti letto e l'impossibilità di erogare assistenza a chi versa in condizioni più gravi e con altre patologie di maggiore complessità”.

Altra novità è la possibilità di istituire degli **“ambulatori Usca” ospedalieri/distrettuali**, in modo da consentire il controllo dei pazienti a cadenza regolare ed offrire un pacchetto di prestazioni per una diagnosi e una stadiazione più appropriata della malattia. Luoghi nei quali si potranno eseguire visite mediche, prelievi di sangue, consegne e ritiro urine per esame completo, monitoraggi saturazione ed eventuale emogasanalisi, elettrocardiogrammi, ecografie toraciche, tamponi naso-faringei per test molecolari e antigenici, attivazioni di percorsi preferenziali con invio diretto in Radiologia per eseguire radiografie e Tac al torace. Alle Usca è previsto anche l'affiancamento di un servizio psicologico, svolto in modalità remoto utilizzando le postazioni di telemedicina attivate in sede distrettuale e costituito da colloqui in videochiamata con il paziente e il nucleo familiare.

Riguardo ai provvedimenti terapeutici consigliati, accanto a eparina, steroidi e antibiotici il protocollo piemontese introduce farmaci antinfiammatori non steroidei, Vitamina D e idrossiclorochina, dopo che il Consiglio di Stato ne ha consentito la prescrizione (off label) sotto precisa responsabilità e dietro stretto controllo del medico.

#### **Appendice 4. Linee guida di terapia USA 2020.**

##### **Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection.**

Peter A. McCullough, MD, MPH,[a](#),[b](#),[c](#) Ronan J. Kelly, MD,[a](#) Gaetano Ruocco, MD,[d](#) Edgar Lerma, MD,[e](#) James Tumlin, MD,[f](#)

Kevin R. Wheelan, MD,[a](#),[b](#),[c](#) Nevin Katz, MD,[g](#) Norman E. Lepor, MD,[h](#) Kris Vijay, MD,[i](#) Harvey Carter, MD,[j](#)

Bhupinder Singh, MD,[k](#) Sean P. McCullough, BS,[l](#) Brijesh K. Bhambi, MD,[m](#) Alberto Palazzuoli, MD, PhD,[n](#)

Gaetano M. De Ferrari, MD, PhD,<sup>o</sup> Gregory P. Milligan, MD, MPH,<sup>a</sup> Taimur Safder, MD, MPH,<sup>a</sup> Kristen M. Tecson, PhD,<sup>b</sup> Dee Dee Wang, MD,<sup>p</sup> John E. McKinnon, MD,<sup>p</sup> William W. O'Neill, MD,<sup>p</sup> Marcus Zervos, MD,<sup>p</sup> Harvey A. Risch, MD, PhD<sup>q</sup>  
aBaylor University Medical Center, Dallas, Tex; bBaylor Heart and Vascular Institute, Dallas, Tex; cBaylor Jack and Jane Hamilton Heart and Vascular Hospital, Dallas, Tex; dCardiology Division, Regina Montis Regalis Hospital, Mondovì, Cuneo, Italy; eChrist Advocate Medical Center, Chicago, Ill; fEmory University School of Medicine, Atlanta, Ga; gJohns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Md; hCedars Sinai Medical Center, Los Angeles, Calif; iAbrazo Arizona Heart Hospital, Abrazo Health System, Phoenix, Ariz; jCarter Eye Center, Dallas, Tex; kCardiorenal Society of America, Phoenix, Ariz; lUniversity of Texas McGovern Medical School, Houston, Tex; mBakersfield Heart Hospital, Bakersfield, Calif; nUniversity of Siena, Le Scotte Hospital Viale Bracci, Siena, Italy; oUniversity of Torino, Italy; pHenry Ford Hospital, Detroit, Mich; Yale University School of Public Health, New Haven, Conn.

#### **ABSTRACT**

Approximately 9 months of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2 [COVID-19]) spreading across the globe has led to widespread COVID-19 acute hospitalizations and death.

The rapidity and highly communicable nature of the SARS-CoV-2 outbreak has hampered the design and execution of definitive randomized, controlled trials of therapy outside of the clinic or hospital.

**In the absence of clinical trial results, physicians must use what has been learned about the pathophysiology of SARSCoV-2 infection in determining **early outpatient treatment of the illness with the aim of preventing hospitalization or death.****

**This article outlines key pathophysiological principles that relate to the patient with early infection treated at home. Therapeutic approaches based on these principles include:**

- 1) reduction of reinoculation, 2) combination antiviral therapy, 3) immunomodulation, 4) antiplatelet/antithrombotic therapy, and 5) administration of oxygen, monitoring, and telemedicine.**
- 2) Future randomized trials testing the principles and agents discussed will undoubtedly refine and clarify their individual roles; however, we emphasize the immediate need for management guidance in the setting of widespread hospital resource consumption, morbidity, and mortality.**

2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

**The American Journal of Medicine (2021) 134:16–22**

KEYWORDS: Ambulatory treatment; Anticoagulant; Anti-inflammatory; Antiviral; COVID-19; Critical care; Epidemiology; Hospitalization; Mortality; SARS-CoV-2

The pandemic of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2 [COVID-19]) is rapidly expanding across the world with each country and region developing distinct epidemiologic patterns in terms of frequency, hospitalization, and death. There has been considerable focus on 2 major areas of response to the pandemic: containment of the spread of infection and reducing inpatient mortality.

Funding: None.

Conflicts of Interest: None.

Authorship: All authors had access to the data and a role in writing this manuscript.

Requests for reprints should be addressed to Peter A. McCullough, MD, MPH, Baylor Heart and Vascular Institute, 621 N. Hall St, H030, Dallas, TX, 75226.

E-mail address: [peteramccullough@gmail.com](mailto:peteramccullough@gmail.com)

0002-9343/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.07.003>

## REVIEW

**These efforts, although well-justified, have not addressed the ambulatory patient with COVID-19 who is at risk for hospitalization and death. The current epidemiology of rising COVID-19 hospitalizations serves as a strong impetus for an attempt at treatment in the days or weeks before a hospitalization occurs.**

**1 Most patients who arrive to the hospital by emergency medical services with COVID-19 do not initially require forms of advanced medical care.**

**2 Once hospitalized, approximately 25% require mechanical ventilation, advanced circulatory support, or renal replacement therapy.**

**Hence, it is conceivable that some, if not a majority, of hospitalizations could be avoided with a treat-at-home first approach with appropriate telemedicine monitoring and access to oxygen and therapeutics.**

**3** As in all areas of medicine, the large randomized, placebo-controlled, parallel group clinical trial in appropriate patients at risk with meaningful outcomes is the theoretical gold standard for recommending therapy. These standards are not sufficiently rapid or responsive to the COVID-19 pandemic.

**4** One could argue the results of definitive trials were needed at the outset of the pandemic, and certainly are needed now with more than 1 million cases and 500,000 deaths worldwide.

5 Because COVID-19 is highly communicable, many ambulatory clinics do not care for patients in face-to-face visits, and these patients are commonly declined by pharmacies, laboratories, and imaging centers.

**On May 14, 2020, after about 1 million cases and 90,000 deaths in the United States had already occurred, the National Institutes of Health (NIH) announced it was launching an outpatient trial of hydroxychloroquine (HCQ) and azithromycin in the treatment of COVID-19.**

**6 A month later, the agency announced it was closing the trial because of the lack of enrollment with only 20 of 2000 patients recruited.???**

**7 No safety concerns were associated with the trial. This effort serves as the best current working example of the lack of feasibility of outpatient trials for COVID-19. It is also a strong signal that future ambulatory trial results are not imminent or likely to report soon enough to have a significant public health impact on clinical outcomes.**

**8 If clinical trials are not feasible or will not deliver timely guidance to clinicians or patients, then other scientific information bearing on medication efficacy and safety needs to be examined.** Cited in this article are more than a dozen studies of various designs that have examined a range of existing medications. **Thus, in the context of present knowledge, given the severity of the outcomes and the relative availability, cost, and toxicity of the therapy, each physician and patient must make a choice: watchful waiting in self quarantine or empiric treatment with the aim of reducing hospitalization and death.**

Because COVID-19 expresses a **wide spectrum of illness progressing from asymptomatic to symptomatic infection to fulminant adult respiratory distress syndrome and multiorgan system failure, there is a need to individualize therapy according to what has been learned about the pathophysiology of human SARSCoV-2 infection.**

9 It is beyond the scope of this article to review every preclinical and retrospective study of proposed COVID-19 therapy.

Hence, the agents proposed are those that have appreciable clinical support and are feasible for administration in the ambulatory setting. SARS-CoV-2 as with many infections may be amenable to therapy early in its course but is probably not responsive to the same treatments very late in the hospitalized and terminal stages of illness.

**10 For the ambulatory patient with recognized early signs and symptoms of COVID-19, often with nasal real-time reverse transcription or oral antigen testing pending, the following 4 principles could be deployed in a layered and escalating manner depending on clinical manifestations of COVID-19-like illness**

**11 and confirmed infection: 1) reduction of reinoculation, 2) combination antiviral therapy, 3) immunomodulation, and 4) antiplatelet / antithrombotic therapy. Because the results of testing could take up to a week to return, treatment can be started before the results are known.**

**For patients with cardinal features of the syndrome (ie, fever, body aches, nasal congestion, loss of taste and smell, etc.) and suspected false-negative testing, treatment can be the same as those with confirmed COVID-19.**

**11** Future randomized trials are expected to confirm, reject, refine, and expand these principles. In this article, they are set forth in emergency response to the growing pandemic as shown in [Figure 1](#).

### **CONTROL OF CONTAGION**

**A major goal of self-quarantine is the control of contagion.**

**12** Many sources of information suggest the main place of viral transmission occurs in the home.

**13** Facial covering for all contacts within the home as well as frequent use of hand sanitizer and hand washing is mandatory. Sterilizing surfaces such as countertops, door handles, phones, and other devices is advised. When possible, other close contacts can move out of the domicile and temporarily stay with others not ill with SARS-CoV-2. Findings from COVID-19 hospitalizations and death can be reduced with outpatient treatment.

**Principles of COVID-19 outpatient care include: 1) reduction of reinoculation, 2) combination antiviral therapy, 3) immunomodulation, 4) antiplatelet/antithrombotic therapy 5) administration of oxygen, monitoring, and telemedicine.**

Future randomized trials will undoubtedly refine and clarify ambulatory treatment, however we emphasize the immediate need for management guidance in the current crisis of widespread hospital resource consumption, morbidity, and mortality.

McCullough et al Outpatient Treatment for COVID-19 17 multiple studies indicate that policies concerning control of the spread of SARS-CoV-2 are effective and extension into the home as the most frequent site of viral transfer is paramount.

### **14 REDUCTION OF SELF-REINOCULATION**

It is well-recognized that COVID-19 exists outside the human body in a bioaerosol of airborne particles and droplets.

Because exhaled air in an infected person is considered to be “loaded” with inoculum, **each exhalation and inhalation is effectively reinoculation.**

**15** In patients who are hospitalized, negative pressure is applied to the room air largely to reduce spread outside of the room. We propose that fresh air could reduce reinoculation and potentially reduce the severity of illness and possibly

reduce household spread during quarantine. This calls for open windows, fans for aeration, or spending long periods of time outdoors away from others with no face covering to disperse and not reinhale the viral bioaerosol.

### **COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY**

Rapid and amplified viral replication is the hallmark of most acute viral infections. By reducing the rate, quantity, or duration of viral replication, the degree of direct viral injury to the respiratory epithelium, vasculature, and organs may be lessened.

**16** Additionally, secondary processes that depend on viral stimulation, including the activation of inflammatory cells, cytokines, and coagulation, could potentially be lessened if viral replication is attenuated.

Because no form of readily available medication has been designed specifically to inhibit SARS-CoV-2 replication, 2 or more of the non specific agents listed here can be entertained.

None of the approaches listed have specific regulatory approved advertising labels for their manufacturers; **thus all would be appropriately considered acceptable “offlabel”use.**

#### **17 Zinc Lozenges and Zinc Sulfate (zinco in pastiglie)**

**Zinc is a known inhibitor of coronavirus replication. Clinical trials of zinc lozenges in the common cold have demonstrated modest reductions in the duration and or severity of symptoms.**

**18** By extension, this readily available nontoxic therapy could be deployed at the first signs of COVID-19.

**19** Zinc lozenges can be administered 5 times a day for up to 5 days and extended if needed if symptoms persist. The amount of elemental zinc lozenges is <25% of that in a single 220-mg zinc sulfate daily tablet. This dose of zinc sulfate has been effectively used in combination with antimalarials in early treatment of high-risk outpatients with COVID-19.

#### **20 Antimalarials**

**Hydroxychloroquine (HCQ) is an antimalarial/anti-inflammatory drug that impairs endosomal transfer of virions within human cells. HCQ is also a zinc ionophore that Figure 1 Treatment algorithm for COVID-19-like and confirmed COVID-19 illness in ambulatory patients at home in selfquarantine.**

BMI = body mass index; CKD = chronic kidney disease; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus;

Dz = disease; HCQ = hydroxychloroquine; Mgt = management; O2 = oxygen; Ox = oximetry; Yr = year.

**18** The American Journal of Medicine, Vol 134, No 1, January 2021 conveys zinc intracellularly to block the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase, which is the core enzyme of the virus replication.

**21 The currently completed retrospective studies and randomized trials have generally shown these findings:**

**1) when started late in the hospital course and for short durations of time, antimalarials appear to be ineffective, 2) when started earlier in the hospital course, for progressively longer durations and in outpatients, antimalarials may reduce the progression of disease, prevent hospitalization, and are associated with reduced mortality.**

2) **22–25** In a retrospective inpatient study of 2541 patients hospitalized with COVID-19, therapy associated with an adjusted reduction in mortality was HCQ alone (hazard ratio [HR] = 0.34, 95% confidence interval [CI] 0.25-0.46, P <0.001) and HCQ with azithromycin (HR = 0.29, 95% CI 0.22-0.40, P <0.001).

**23 HCQ was approved by the US Food and Drug Administration in 1955, has been used by hundreds of millions of people worldwide since then, is sold over the counter in many countries, and has a well-characterized safety profile that should not raise undue alarm.**

**25, 26 Although asymptomatic QT prolongation is a well-recognized and infrequent (<1%) complication of HCQ, it is possible that in the setting of acute illness symptomatic arrhythmias could develop.** Data safety and monitoring boards have not declared safety concerns in any clinical trial published to date. Rare patients with a personal or family history of prolonged QT syndrome and those on additional QT prolonging, contraindicated drugs (eg, dofetilide, sotalol) should be treated with caution and a plan to monitor the QTc in the ambulatory setting. **A typical HCQ regimen is 200 mg bid for 5 days and extended to 30 days for continued symptoms. A minimal sufficient dose of HCQ should be used, because in excessive doses the drug can interfere with early immune response to the virus.**

### **Azithromycin**

**Azithromycin is a commonly used macrolide antibiotic that has antiviral properties mainly attributed to reduced endosomal transfer of virions as well as established anti-inflammatory effects.**

**27** It has been commonly used in COVID-19 studies initially based on French reports demonstrating markedly reduced durations of viral shedding, fewer hospitalizations, and reduced mortality combination with HCQ as compared to those untreated.

**28,29** In the large inpatient study (n = 2451) discussed previously, those who received azithromycin alone had an adjusted HR for mortality of 1.05, 95% CI 0.68-1.62, and P = 0.83.

**23** The combination of HCQ and azithromycin has been used as standard of care in other contexts as a standard of care in more than 300,000 older adults with multiple comorbidities.

**30** This agent is well-tolerated and like HCQ can prolong the QTc in <1% of patients. The same safety precautions for HCQ listed previously could be extended to azithromycin with or without HCQ. Azithromycin provides additional coverage of bacterial upper respiratory pathogens that could potentially play a role in concurrent or secondary infection. Thus, this agent can serve as a safety net for patients with COVID-19 against clinical failure of the bacterial component of community-acquired pneumonia.

**31,32** The same safety precautions for HCQ could be extended to azithromycin with or without HCQ. Because both HCQ and azithromycin have small but potentially additive risks of QTc prolongation, patients with known or suspected arrhythmias or taking contraindicated medications or should have more thorough workup (eg, review of baseline electrocardiogram, imaging studies, etc.) before receiving these 2 together.

One of many dosing schemes is 250 mg po bid for 5 days and may extend to 30 days for persistent symptoms or evidence of bacterial superinfection.

### **Doxycycline**

**Doxycycline is another common antibiotic with multiple intracellular effects that may reduce viral replication, cellular damage, and expression of inflammatory factors.**

**33,34** This drug has no effect on cardiac conduction and has the main caveat of gastrointestinal upset and esophagitis. As with azithromycin, doxycycline has the advantage of offering antibacterial coverage for superimposed bacterial infection in the upper respiratory tract. Doxycycline has a high degree of activity against many common respiratory pathogens including *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, anaerobes such as *Bacteroides* and anaerobic/microaerophilic streptococci and atypical agents like *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Chlamydia pneumoniae*.

**34** One of many dosing schemes is 200 mg po followed by 100 mg po bid for 5 days and may extend to 30 days for persistent symptoms or evidence of bacterial superinfection.

Doxycycline may be useful with HCQ for patients in whom the HCQ-azithromycin combination is not desired.

### **Favipiravir**

**Favipiravir, an oral selective inhibitor of RNA-dependent RNA polymerase, is approved for ambulatory use in COVID-19 in Russia, India, and other countries outside of the United States.**

**35** It has been previously used for treatment of some life-threatening infections such as Ebola virus, Lassa virus, and rabies. Its therapeutic efficacy has been proven in these diseases.

**36** Like, the antimalarials and antibiotics, favipiravir has no large-scale randomized trials completed at this time, given the short time frame of the pandemic. A dose administration could be 1600 mg po bid on day 1, following by 600 mg po bid for 14 days.

### **37 IMMUNOMODULATORS**

The manifestations of COVID-19 that prompt hospitalization and that may well lead to multiorgan system failure are attributed to a **cytokine storm**. The characteristic profile of a patient acutely ill with COVID-19 includes leukocytosis with a relative neutropenia. **These patients have higher serum level of cytokines (ie, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, and IL-10) and C-reactive protein than control individuals. Among patients with COVID-19, serum IL-6 and IL-10 levels appear even more elevated in the critically ill.**

**38** As with any acute inflammatory state, early treatment with immunomodulators is expected to impart greater benefit.

In COVID-19, some of the first respiratory findings are nasal congestion, cough, and wheezing. These features are due to excess inflammation and cytokine activation. **Early use of corticosteroids is a rational intervention for patients with COVID-19 with these features as they would be in acute asthma or reactive airways disease.**

**39,40** The RECOVERY trial randomized 6425 hospitalized patients with COVID-19 in a 2:1 ratio to dexamethasone 6 mg po/IV daily for up to 10 days and found dexamethasone reduced mortality (HR = 0.65, 95% CI 0.51-0.82, P <0.001).

**41** One potential dosing scheme for outpatients starting on day 5 or the onset of respiratory symptoms is prednisone 1 mg/kg given daily for 5 days with or without a subsequent taper.

### **Colchicine**

**Colchicine is a nonsteroidal antimetabolic drug that blocks metaphase by binding to the ends of microtubules to prevent the elongation of the microtubule polymer.**

**This agent has proven useful in gout and idiopathic recurrent pericarditis.**

The GRECCO-19 randomized open-label trial in 105 hospitalized patients with COVID-19 found that colchicine was associated with a reduction in D-dimer levels and improved clinical outcomes.

**42** The clinical primary end point (2-point change in World Health Organization ordinal scale) occurred in 14.0% in the control group (7 of 50 patients) and 1.8% in the colchicine group (1 of 55 patients) (odds ratio, 0.11; 95% CI, 0.01-0.96; P = 0.02).

**43 Because the short-term safety profile is well understood, it is reasonable to consider this agent along with corticosteroids in an attempt to reduce the effects of cytokine storm. A dosing scheme of 1.2 mg po, followed by 0.6 mg po bid for 3 weeks can be considered.**

#### **ANTIPLATELET AGENTS AND ANTITHROMBOTICS**

Multiple studies have described increased rates of pathological macro- and micro-thrombosis.

**44,45 Patients with COVID-19 have described chest (petto) heaviness associated with desaturation that suggests the possibility of pulmonary thrombosis.**

**46 Multiple reports have described elevated Ddimer levels in acutely ill patients with COVID-19, which has been consistently associated with increased risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism.**

**47–49 Necropsy studies have described pulmonary microthrombosis in COVID-19.**

**50 These observations support the notion that endothelial injury and thrombosis play a role oxygen desaturation, a cardinal reason for hospitalization and supportive care.**

**47 Based on this pathophysiologic rationale, aspirin 81 mg daily can be administered as an initial antiplatelet and anti-inflammatory agent.**

**51,52 Ambulatory patients can be additionally treated with subcutaneous low-molecularweight heparin or with short-acting novel anticoagulant drugs in dosing schemes similar to those use in outpatient thromboprophylaxis. In a retrospective study of 2773 inpatients (ricoverati) with COVID-19, 28% received anticoagulant therapy within 2 days of admission, and despite being used in more severe cases, anticoagulant administration was associated with a reduction in mortality (HR = 0.86 per day of therapy, 95% CI: 0.82-0.89; P <0.001). Additional supportive data on the use anticoagulants reducing mortality has been reported in hospitalized patients with elevated D-dimer levels and higher comorbidity scores**

**53 Many acutely ill outpatients also have general indications for venous thromboembolism prophylaxis applicable to COVID-19.**

#### **54 DELIVERY OF OXYGEN AND MONITORING**

Because ambulatory centers and clinics have been reticent to have face-to-face visits with patients with COVID-19, telemedicine is a reasonable platform for monitoring.

**Clinical impressions can be gained with audio and video interviews by the physician with the patient.**

**Supplemental information, including vital signs and symptoms, will be important to guide the physician.**

**A significant component of safe outpatient management is maintenance of arterial oxygen saturation on room air or prescribed home oxygen under direct supervision by daily telemedicine with escalation to hospitalization for assisted ventilation if needed.**

**Self-proning could be entertained for confident patients with good at-home monitoring.**

55 Many of the measures discussed in this article could be extended to seniors in COVID-19 treatment units in nursing homes and other nonhospital settings. This would leave the purposes of hospitalization to the administration of intravenous fluid and parenteral medication, assisted pressure or mechanical ventilation, and advanced mechanical circulatory support.

## SUMMARY

Acute COVID-19 has a great range of clinical severity from asymptomatic to fatal. In the absence of clinical trials and guidelines, with hospitalizations and mortality mounting, it is prudent to deploy treatment for COVID-19 based on pathophysiological principles.

**We have proposed an algorithm based on age and comorbidities that allows for a large proportion to be monitored and treated at home during self isolation with the aim of reducing the risks of hospitalization and death.**

## References

1. McCullough PA, Eidt J, Rangaswami J, et al. Urgent need for individual mobile phone and institutional reporting of at home, hospitalized, and intensive care unit cases of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Rev Cardiovasc Med* 2020;21(1):1–7. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.01.42>.
2. Yang BY, Barnard LM, Emert JM, et al. Clinical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) receiving emergency medical services in King County, Washington. *JAMA Netw Open* 2020;3(7):e2014549. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.14549>.
3. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020;369:m1996. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>.
4. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(12):343–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>.
5. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed July 3, 2020.
6. National Institutes of Health. NIH begins clinical trial of hydroxychloroquine and azithromycin to treat COVID-19. Available at: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-begins-clinical-trial->

- [hydroxychloroquine-azithromycin-treat-covid-19](#). Accessed July 3, 2020.
7. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIH clinical trial evaluating hydroxychloroquine and azithromycin to treat COVID-19 closes early. Available at: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/bulletin-nih-clinical-trial-evaluating-hydroxychloroquine-and-azithromycin-covid-19>. Accessed July 3, 2020.
8. National Institutes of Health/US National Library of Medicine. COVID-19 studies from the World Health Organization database. Available at: [https://clinicaltrials.gov/ct2/who\\_table](https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table). Accessed July 3, 2020.
9. Gopalakrishnan A, Mossaid A, Lo KB, Vasudevan V, McCullough PA, Rangaswami J. Fulminant acute kidney injury in a young patient with novel coronavirus 2019. *Cardiorenal Med* 2020;10(4):217–22. <https://doi.org/10.1159/000508179>.
10. Vaduganathan M, van Meijgaard J, Mehra MR, Joseph J, O'Donnell CJ, Warraich HJ. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. *JAMA* 2020;323(24):2524–6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9184>.
- TaggedP11. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/ccovidview/05152020/covid-like-illness.html>. Accessed July 3, 2020.
12. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4(4):CD013574. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574> [Published 2020 Apr 8].
13. Xu XK, Liu XF, Wu Y, Ali ST, Du Z, Bosetti P, Lau EHY, Cowling BJ, Wang L. Reconstruction of Transmission Pairs for novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in mainland China: Estimation of Super-spreading Events, Serial Interval, and Hazard of Infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 18:ciaa790. doi: 10.1093/cid/ciaa790. Epub ahead of print. PMID: 32556265; PMCID: PMC7337632.
14. Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S, et al. The effect of large-scale anticontagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature* 2020;584(7820):262–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2404-8>.
15. Chen LD. Effects of ambient temperature and humidity on droplet lifetime - A perspective of exhalation sneeze droplets with COVID-19 virus transmission. *Int J Hyg Environ Health* 2020;229:113568. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113568>.
16. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. COVID-19 therapeutic options for patients with kidney disease. *Kidney Int* 2020;97(6):1297–8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.015>.
17. Shojaei A, Salari P. COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint [published online ahead of print, 2020 May 8]. *Daru*. 2020;1-5. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00351-y>
18. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133(4):245–52. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-4-200008150-00006>.
19. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Biol Trace Elem Res*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02194-9>
20. Zelenko V. Clinical dx protocol. Available at: <https://docs.google.com/document/d/1pJgHlqI-ZuKOziN3txQsN5zz62v3K043pR3DdhEmcos/>

edit. Accessed July 3, 2020.

21. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010;6(11):e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>.
22. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323(24):2493–502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
23. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;97:396–403. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>.
24. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *J Gen Intern Med*. 2020;1-10. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05983-z>
25. Schrenzenmeier E, D€orner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(3):155–66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>.
26. US Food and Drug Administration. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>. Accessed July 3 2020.
27. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrobial Agents* 2020;56(2):106053. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106053>.
28. Lagier JC, Million M, Gautret P, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;36:101791. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>.
29. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020;35:101738. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>.
30. Risch HA. Early outpatient treatment of symptomatic, high-risk covid-19 patients that should be ramped-up immediately as key to the pandemic crisis [e-pub ahead of print]. *Am J Epidemiol*. Accessed June 29, 2020. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa093>.
31. Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):385. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2495-5>.
32. Malek AE, Granwehr BP, Kontoyiannis DP. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *IDCases* 2020;21:e00864. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00864>.
33. Sodhi M, Etmnan M. therapeutic potential for tetracyclines in the treatment of COVID-19 pharmacotherapy. 2020;40(5):487-488. doi: 10.1002/phar.2395.
34. Ailani RK, Agastya G, Ailani RK, Mukunda BN, Shekar R. Doxycycline is a cost-effective therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159(3):266–70.

<https://doi.org/10.1001/archinte.159.3.266>.

35. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother* 2020;75(7):2013–4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa171>.
36. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad* 2020;6(2):45–51.
37. Li J, Zhang C, Wu Z, Wang G, Zhao H. The mechanism and clinical outcome of patients with corona virus disease 2019 whose nucleic acid test has changed from negative to positive, and the therapeutic efficacy of favipiravir: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020;21(1):488. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04430-y>.
38. Han H, Ma Q, Li C, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):1123–30. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>.
39. Kolilekas L, Loverdos K, Giannakaki S, et al. Can steroids reverse the severe COVID-19 induced "cytokine storm"? [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. *J Med Virol*. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26165>
40. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: a systemic review and a clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(5):971–8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.054>.
41. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). Dexamethasone results. Available at: <https://www.recoverytrial.net/results/dexamethasone-results>. Accessed June 29, 2020.
42. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>.
43. World Health Organization. R&D blueprint and COVID-19. Available at: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novelcoronavirus/en/>. Accessed March 25, 2020.
44. Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Virchows Arch*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02881-x>
45. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications:[published online ahead of print, 2020 Jun 26] *Circ Res* 2020;127(4):571–87. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317447>.
46. Bhandari S, Rankawat G, Bagarhatta M, et al. Clinico-radiological evaluation and correlation of CT chest images with progress of disease in COVID-19 patients. *J Assoc Physicians India* 2020;68(7):34–42.
47. Chan KH, Slim J, Shaaban HS. Pulmonary Embolism and Increased Levels of d-Dimer in Patients with Coronavirus Disease [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(10):10.3201/eid2610.202127. <https://doi.org/10.3201/eid2610.202127>
48. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(1):211–6. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>.

49. Mestre-G\_omez B, Lorente-Ramos RM, Rogado J, et al. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis [published online ahead of print, 2020 Jun 29]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02190-9>
50. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(2):120–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
51. Turshudzhyan A. Anticoagulation options for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced coagulopathy. *Cureus* 2020;12(5):e8150. <https://doi.org/10.7759/cureus.8150>.
52. Glatthaar-Saalm€uller B, Mair KH, Saalm€uller A. Antiviral activity of aspirin against RNA viruses of the respiratory tract-an in vitro study. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11(1):85–92. <https://doi.org/10.1111/irv.12421>.
53. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haem* 2020;18(5):1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
54. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)31625-1. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
55. Westafer LM, Elia T, Medarametla V, Lagu T. A transdisciplinary COVID-19 early respiratory intervention protocol: an implementation story. *J Hosp Med* 2020;15(6):372–4. <https://doi.org/10.12788/jhm.3456>.
- 22 *The American Journal of Medicine*, Vol 134, No 1, January 2021  
McCullough et al Outpatient Treatment for COVID-19 21  
20 *The American Journal of Medicine*, Vol 134, No 1, January 2021  
McCullough et al Outpatient Treatment for COVID-19 19

## Appendice 5. Aspirina.

**Bibliografia sulla utilità dell'uso dell'aspirina come riduzione della gravità dei sintomi in caso di contrarre il COVID-19.**

**Uno studio dell'University of Maryland School of Medicine, pubblicato il 2 novembre 2020, dice quanto segue.**

**Il responsabile della ricerca Jonathan Chow e il suo team hanno esaminato le cartelle cliniche di 412 pazienti affetti da Coronavirus con sintomi che hanno richiesto il ricovero ospedaliero tra marzo 2020 e luglio 2020.**

**Età media 55 anni, tutti curati presso il Medical Center dell'Università del Maryland a Baltimora e altri tre ospedali lungo la costa orientale Usa. 314 pazienti (76,3%) non hanno ricevuto aspirina, mentre 98 pazienti (23,7%)**

**l'hanno ricevuta entro 24 ore dal ricovero o 7 giorni prima del ricovero, per gestire le malattie cardiovascolari.**

I ricercatori hanno controllato diversi fattori che potrebbero aver avuto un ruolo nella prognosi di un paziente, tra cui età, sesso, indice di massa corporea, razza, ipertensione e diabete.

Hanno anche tenuto conto di malattie cardiache, malattie renali, malattie del fegato e l'uso di beta bloccanti per controllare la pressione sanguigna, e hanno rilevato che:

**i pazienti ospedalizzati con Covid-19 che stavano assumendo un'aspirina a basso dosaggio giornaliero per proteggersi dalle malattie cardiovascolari avevano un rischio "significativamente inferiore" di complicazioni e morte rispetto a quelli che non la stavano assumendo.**

Nello specifico, l'uso di aspirina era associato a:

- 1) riduzione del 44% del rischio di essere sottoposti a un ventilatore meccanico,**
- 2) diminuzione del 43% del rischio di ricovero in terapia intensiva e**
- 3) diminuzione del 47% del rischio di morire in ospedale rispetto a coloro che non lo stavano prendendo.**

L'uso di aspirina può essere associato quindi a risultati migliori nei pazienti Covid ospedalizzati. I ricercatori hanno espresso **"cauto ottimismo"**.

## **Appendice 6. Le autopsie.**

Questo capitolo è dedicato alle terapie. In effetti di passi avanti ne abbiamo fatti di immensi a livello diagnostico e terapeutico. Ma i poveri colleghi in Lombardia a febbraio 2020, non si capacitavano sulla natura di questa terribile malattia, che dopo le prime autopsie effettuate (illegalmente!) hanno indirizzato la terapia!

Secondo una disposizione del Ministero della Salute risalente ai primi di febbraio 2020: **le autopsie non andavano fatte!**

Affaritaliani.it ha pubblicato in esclusiva la circolare della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria di fine maggio, che potrete aprire.

Circolare del Ministero.

Punto C, paragrafo 1: divieto di autopsia; al Punto 2: limitarsi al solo accertamento esterno e **limitare l'esecuzione dei riscontri diagnostici allo stretto necessario.**

<https://www.affaritaliani.it/static/upl2020/covi/0001/covid-19--circolare-del-ministero-della-salutepdf2.pdf>

Articolo da cui è tratta la circolare:

Affari Italiani: [https://www.affaritaliani.it/blog/cose-nostre/covid-19-le-autopsie-non-vanno-fatte-ordine-del-ministero-della-salute-671347.html?refresh\\_ce,\\_\\_\\_e](https://www.affaritaliani.it/blog/cose-nostre/covid-19-le-autopsie-non-vanno-fatte-ordine-del-ministero-della-salute-671347.html?refresh_ce,___e) e ancora.

Le autopsie non sono state eseguite perché così è stato disposto e comunicato dall'alto. Addirittura dal Ministero della Salute, del quale riassumiamo i punti importanti.

Circolare della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria- ufficio 4, del Ministero, firmata dal segretario generale Giuseppe Ruocco e inviata a tutti i destinatari competenti, dalla Protezione civile, all'associazione dei Comuni, dagli ordini dei medici e delle professioni infermieristiche e dei farmacisti alle Regioni.

"Indicazioni emergenziali connesse ad epidemia Covid-19 riguardanti il settore funebre, cimiteriale e di cremazione", **(aggiornamento di inizio maggio di norme varate dallo stesso ufficio sin dal 22 febbraio e ribadite il 17 e il 29 marzo.**

Al punto C, intitolato *Esami autoptici e riscontri diagnostici*, sta scritto al *paragrafo 1*:

**" Per l'intero periodo della fase emergenziale non si dovrebbe procedere all'esecuzione di autopsie o riscontri diagnostici nei casi conclamati Covid 19, sia se deceduti in corso di ricovero presso un reparto ospedaliero sia se deceduti presso il proprio domicilio".**

E al *punto 2*, con riferimento a un eventuale interesse e intervento della magistratura si prescrive:

**" L'autorità giudiziaria potrà valutare, nella propria autonomia, la possibilità di limitare l'accertamento alla sola ispezione esterna del cadavere in tutti i casi in cui l'autopsia non sia strettamente necessaria".**

Commento personale: l'autopsia è sempre necessaria, automatica, quando la "causa mortis" non è evidente.

**Analogamente le Direzioni sanitarie di ciascuna regione daranno indicazioni finalizzate a limitare l'esecuzione dei riscontri diagnostici ai soli casi volti alla diagnosi di causa del decesso, limitando allo stretto necessario quelli da eseguire per motivi di studio e approfondimento".**

Probabilmente suggerito da motivazioni igieniche e di profilassi, **questo atteggiamento è assurdo** in quanto, i medici che eseguono le autopsie possono lavorare in ambienti con filtraggio e ricambio / disinfezione dell'aria, accuratamente protetti dai DPI ritenuti indispensabili (come quelli che vediamo in televisione), adottati dai medici e dagli infermieri che entrando nei reparti COVID, corrono molti più rischi, **perché il malato inspira ed espira...il morto no!** **Da quanto sopra, estrapolo che l'impedimento di eseguire autopsie di fatto ha portato:**

**- all'impossibilità di effettuare la corretta diagnosi e conseguentemente la corretta terapia con eparina), e conseguentemente,**

**- alle numerosissime mortalità verificatesi nei mesi di febbraio marzo all'inizio della Pandemia.**

**Come il lettore ricorderà, la svolta nella lotta al Coronavirus è arrivata quando qualche medico ospedaliero fuori dal coro si è preso la briga di fare le autopsie sui cadaveri dei pazienti deceduti durante la Pandemia, assumendosi il rischio di contravvenire alle disposizioni Ministeriali.**

Grazie a queste autopsie si è potuto così scoprire che la malattia Covid 19, se non curata precocemente come facciamo oggi, evolveva nella **CID (Coagulazione Intravascolare Disseminata)**, cioè la formazione di grumi nel sangue (trombosi) da cui derivava la **polmonite interstiziale doppia, e i danni diffusi a tutto il corpo.**

Bastava dunque fare da subito l'autopsia ai primi deceduti da Covid per evitare percorsi e rimedi sbagliati e controproducenti.

Oggi fortunatamente, grazie alla svolta nelle conoscenze mediche, si parla molto meno di rianimazioni e ventilazioni che talora se non correttamente eseguite addirittura peggioravano il quadro clinico.

**Oggi si interviene al primo sintomo precocemente ed eventualmente se necessario con i fluidificanti del sangue (eparina). Cure semplici, effettuabili anche a domicilio. E queste terapie, finalmente idonee, se fatte subito ora consentono di evitare l'aggravamento della patologia, che da influenza diventa trombosi. E l'epidemia diviene così gestibile e sotto controllo, mentre le terapie intensive si sono decongestionate all'inizio dell'estate per poi purtroppo riaprire a ottobre.**

**Ma perché in Italia non sono state fatte sin dall'inizio le autopsie, come normalmente?**

**Perché i cadaveri venivano immediatamente inviati alle cremazioni privando così gli esperti di elementi conoscitivi fondamentali?**

STUDIO ODONTOIATRICO  
PAGNI