



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Data 13/03/2020

Protocollo n. 120698

Class:

Prat.

Fasc.

Allegati n.

Oggetto: Emergenza COVID-19. Percorso assistenziale dei soggetti con infezione da SARS-CoV-2.

Ai Direttori Generali  
Azienda Ulss 1 Dolomiti  
Azienda Ulss 2 Marca Trevigiana  
Azienda Ulss 3 Serenissima  
Azienda Ulss 4 Veneto Orientale  
Azienda Ulss 5 Polesana  
Azienda Ulss 6 Euganea  
Azienda Ulss 7 Pedemontana  
Azienda Ulss 8 Berica  
Azienda Ulss 9 Scaligera  
Azienda Ospedale-Università di Padova  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
IRCCS – Istituto Oncologico Veneto  
Azienda Zero

Ai Presidenti Regionali  
AIOP  
ARIS

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

Si trasmette, in allegato, il documento in oggetto approvato dal Comitato Scientifico COVID-19 di cui alla DGR 269 del 2020.

Distinti saluti.

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

*Area Sanità e Sociale*  
San Polo, 2514 – 30125 Venezia  
[area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it](mailto:area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it)  
[area.sanitasociale@regione.veneto.it](mailto:area.sanitasociale@regione.veneto.it)

## **Percorso assistenziale dei soggetti con infezione da SARS-CoV-2**

(v.1.1 del 13.3.2020)

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

### **Terapia di supporto**

La corretta gestione del paziente con infezione da SARS-CoV-2 si basa su un attento monitoraggio clinico ed ossigenoterapia. Monitorare il paziente consente di identificare precocemente segni o sintomi di un peggioramento clinico come l'insorgenza di ARDS. Essenziale mantenere un'adeguata ossigenoterapia pari a SpO<sub>2</sub> ≥ 90% negli adulti e ≥ 92-95% nelle donna incinta (1). L'OMS controindica la ventilazione non invasiva (NIV) in quanto sembrerebbe associata a una evoluzione peggiore e suggerisce di utilizzare, ove necessario, l'intubazione precoce (1,2). In merito all'utilizzo dei corticosteroidi sistemicci, vi sono al momento pareri contrastanti dovuti ad evidenza che i corticosteroidi possano rallentare la clearance virale (controindicazione quindi alla somministrazione in pazienti con infezione da Sars-CoV2) mentre l'utilizzo di desametasone si associa ad una riduzione della mortalità nei casi di ARDS (1,3). L'eventuale ricorso al supporto volemico o ad una terapia antibiotica empirica (per una infezione batterica concomitante) non può essere generalizzato ma è da considerarsi separatamente caso per caso.

### **Terapia farmacologica**

L'avvio di una terapia farmacologica è indicato:

- In pazienti con diagnosi virologica confermata di SARS-CoV-2 con sintomi lievi, ma con comorbidità associate a un aumentata mortalità (ad esempio patologie cardiovascolari, diabete mellito, malattie respiratorie croniche) (4)
- In pazienti con diagnosi virologica confermata da SARS-CoV-2 con sintomi moderati o severi.

### **Clorochina**

Studi clinici hanno dimostrato l'attività in vitro e nel modello animale della clorochina fosfato come antivirale nei confronti del virus della SARS (5). Un panel di esperti in Cina, basandosi su dati osservazionali clinici ed in vitro, nel mese di febbraio 2020 ha suggerito l'impiego del farmaco della clorochina fosfato nel trattamento della infezione da Sars-CoV2 (6,7). Il dosaggio raccomandato è di 500 mg BID per 10 giorni; in alternativa è possibile utilizzare idrossiclorochina 200 mg BID. Si raccomanda di verificare, prima dell'utilizzo del farmaco, le possibili interazioni farmacologiche (ad esempio con i beta-bloccanti) e di monitorare il QTc che potrebbe essere soggetto ad allungamento, in corso di terapia.

### **Lopinavir/ritonavir (LPV/r) – Kaletra®**

L'efficacia della associazione di antiretrovirali LPV/r nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 è al momento solo aneddotica (8,9). Maggiori evidenze potrebbero emergere dallo studio randomizzato e controllato attualmente in corso (MIRACLE TRIAL) per definire

l'efficacia terapeutica in associazione ad INF<sub>b</sub> nei pazienti con infezione da MERS-CoV. Si raccomanda di verificare, prima dell'utilizzo del farmaco, le possibili interazioni farmacologiche e di monitorare il QTc che potrebbe essere soggetto ad allungamento, in corso di terapia.

In assenza di **lopinavir/ritonavir** (per il prevedibile esaurimento temporaneo delle scorte) il farmaco utilizzabile è darunavir/cobicistat 800/150mg (Rezolsta®): 1 cpr/die. Le interazioni farmacologiche sono simili al lopinavir/ritonavir; vi è maggiore tollerabilità intestinale rispetto a Lopinavir/ritonavir.

### **Remdesivir (GS-5734)**

Il remdesivir è un analogo nucleotidico attivo, in vitro and in vivo, su SARS-CoV e MERS-CoV (10). Il farmaco, in studi preclinici, ha mostrato un'attività sia profilattica che terapeutica nei confronti di Mers-Cov (11,13). Due studi clinici di fase III, randomizzati, multicentrici per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di remdesivir nei pazienti con SARS-CoV-2 inizieranno nel marzo 2020. Circa 1.000 individui infetti saranno arruolati negli studi a livello globale. Uno studio, incuderà circa 400 pazienti con infezione grave da SARS-CoV-2 ed un secondo circa 600 pazienti con infezione moderata. In entrambi gli studi la terapia è pianificata per cinque o dieci giorni. Gli studi saranno un'estensione di studi clinici su remdesivir condotti in più siti nella provincia di Hubei in Cina. Il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA, ha avviato nel febbraio 2020 uno studio clinico randomizzato e controllato su pazienti adulti ospedalizzati con SARS-CoV-2 per determinare la sicurezza e l'efficacia di remdesivir presso il University of Nebraska Medical Center (UNMC) di Omaha, Stati Uniti.

### **Tocilizumab**

Tocilizumab è un farmaco che blocca il recettore della IL-6 e nella sua formulazione endovenosa è attualmente approvato per il trattamento di diverse patologie, tra cui l'artrite reumatoide. Dato il quadro clinico e citochinico nei pazienti con infezione da COVID-19 grave, tocilizumab potrebbe avere un razionale per bloccare la sindrome infiammatoria sistemica indotta da virus, soprattutto nei pazienti con elevati livelli di IL-6. Il farmaco è già stato utilizzato nel contesto dell'infezione da COVID in Cina con un riscontrato beneficio terapeutico (14,15,16). In Cina è ora in corso uno studio clinico multicentrico randomizzato controllato (ChiCTR 2000029765, registrato il 13 febbraio 2020) su efficacia e sicurezza del trattamento con tocilizumab associato a terapia standard versus sola terapia standard su un target di 94 + 94 soggetti per la polmonite da COVID-19 con inclusione dei fattori di rischio di gravità, età compresa tra i 18 e gli 85 anni ed elevati livelli di IL-6 (15). In Italia è in corso l'approvazione dell'uso off label sistematico del farmaco (Legge 648/96).

Tipologia di paziente	Caratteristiche cliniche	Diagnostica	Monitoraggio	Trattamento di supporto	Trattamento antivirale	Dimissione
Paziente con sintomi respiratori moderati  MEWS <3 ***	Febbre >38°C, astenia  Tosse	- Tampone per virus respiratori - Ricerca ag. Legionella, e ag. pneumococco su urine - Test HIV - EGA - Emocolture se febbre >38°C  Segni obiettivi e/o radiologici di polmonite	- Pressione arteriosa - Frequenza respiratoria - Frequenza cardiaca - Saturazione periferica O2 - Temperatura  3vv/die (1 vv/turno) - EGA seriatamente se deterioramento della funzionalità respiratoria (specialmente tra 5° e 7° giornata)	- Terapia sintomatica al bisogno - Reidratazione preferibilmente per via orale - O2 terapia al bisogno + (usare maschera e non occhialini)  o	- Lopinavir-ritonavir* (200/50 mg) 2cp ogni 12h per 28 giorni - Lopinavir-ritonavir sciroppo 5 ml (400/100mg) x 2 + clorochina* 500 mg ogni 12 h per 10 giorni - Remdesivir **200 mg ev come dose d'attacco, dopo 24h proseguire 100 mg/die per 10 giorni	Guarigione clinica Se ospedalizzazione > 7 giorni: ripetere il tampone: - se negativo ripetere un secondo a 24 ore e se negativo dimissione senza limitazione; - se positivo, isolamento e domiciliare e ripetere il tampone dopo 7 giorni fino a 2 tamponi negativi per SARS-CoV2 ripetuti a 24h di distanza 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica)
Paziente con sintomatologia respiratoria severa ma NON critico	Come per il caso precedente	- Tampone per virus respiratori - Ricerca ag. Legionella, e ag.	- Pressione arteriosa - Frequenza respiratoria	- O2 terapia - Terapia antibiotica ad ampio spettro	- Remdesivir **200 mg ev come dose d'attacco, dopo 24h proseguire 100 mg/die per 10 giorni	Guarigione clinica Se ospedalizzazione > 7 giorni: ripetere il tampone:
<b>* modulo uso off-label</b>						

<b>MESW 3-4***</b>	Peggioramento scambi gassosi (dispnea lieve/moderata, tachipneia, peggioramento di SpO2 o dei parametri EGA in aria ambiente)	- pneumococco su urine - Test HIV - EGA all'ingresso - Emocolture se febbre > 38°C	- Frequenza cardiaca - Saturazione periferica O2 - Temperatura	- Valutazione intensivistica per eventuale terapia steroidea se incipiente deterioramento della funzionalità respiratoria <sup>a</sup>	- se negativo ripetere un secondo a 24 ore e se negativo dimissione; senza limitazione;
	<u>in assenza di</u>			+ clorochina 500 mg ogni 12 h * per 10 giorni	- se positivo, isolamento domiciliare e ripetere il tampone dopo 7 giorni fino a 2 tamponi negativi per SARS-CoV2 ripetuti a 24h di distanza
	ARDS, distress respiratorio, ipotensione/shock, alterazione dello stato di coscienza)	3vv/die (1 vv/turno infermieristico)	EGA serioso secondo evoluzione clinica	o Idrossichlorochina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica)	NB: NON associare LOP/r e Remdesivir per interazione farmacocinetica
<b>Paziente critico</b>	Alterazione stato di coscienza, ARDS-distress	- Tampone per virus respiratori - Ricerca ag. Legionella, e ag. pneumococco su urine	Gestione del quadro di ARDS secondo definizione di Berlino	Precoce ventilazione meccanica protettiva Terapia antibiotica ad ampio spettro	Guarigione clinica - Remdesivir **200 mg ev come dose d'attacco, dopo 24h proseguire 100 mg/die per 10 gg
<b>MESW &gt;4***</b>	respiratorio, ipotensione/shock cardio-circolatorio, MOF	- Test HIV			Se ospedalizzazione >7 giorni: ripetere il tampone: - se negativo ripetere un secondo

- EGA all'ingresso	- Valutazione intensivistica per eventuale terapia steroidea se incipiente deterioramento della funzionalità respiratoria <sup>a</sup>	- Se remdesivir non disponibile: Lopinavir-ritonavir* (200/50 mg) 2cp ogni 12h per 28 giorni	- a 24 ore e se negativo dimissione senza limitazione;
- Emocolture se febbre > 38°C		- se positivo, isolamento domiciliare e ripetere il tampone dopo 7 giorni fino a 2 tamponi negativi per SARS-CoV2 ripetuti a 24h di distanza	- se positivo, isolamento domiciliare e ripetere il tampone dopo 7 giorni fino a 2 tamponi negativi per SARS-CoV2 ripetuti a 24h di distanza
Eventuali ulteriori indagini microbiologiche in base a quadro clinico	+  O	clorochina 500 mg ogni 12 h * per 10 giorni	NB: NON associare LOP/r e Remdesivir per interazione farmacocinetica Richiesta uso compassionevole**

\*Utilizzo off-label; \*\* Procedura richiesta Remdesivir per uso compassionevole; \*\*\* MEWS score; <sup>a</sup> Pazienti con ARDS (24h dalla diagnosi) non intubati: metilprednisolone 1 mg pro kilo frazionato in 2 dosi per 5 giorni, seguito da 20 mg ogni 12 ore per 2-3 giorni e, successivamente 10 mg ogni 24 ore per 2 giorni (evidenza contrastante su efficacia di tale terapia); nel paziente intubato la componente a competenza intensivista del Comitato Scientifico Regionale COVID-19 non supporta l'utilizzo di terapia steroidea.

**\*\*\* Modified Early Warning score - MEWS score<sup>§</sup>**

**DATI FISIOLOGICI (indicare un solo valore per ogni fattore)**

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

**PUNTEGGIO TOTALE |\_\_|\_\_|**

**Legenda MEWS: 0-2 paziente stabile, 3-4 instabile, Critico**

Saturazione O<sub>2</sub> \_\_\_\_ in Aria ambiente |\_\_| in O<sub>2</sub> terapia |\_\_| \_\_\_\_ Lt/min

Rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_

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

## Glasgow coma scale

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

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

## Definizione di Berlino della sindrome da distress respiratorio acuto

Categoria della sindrome da distress respiratorio acuto	Ossigenazione	Livello di gravità
Lieve	200 mmHg < $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg*	continua positiva delle vie aeree $\geq 5$ cm H <sub>2</sub> O
Moderato	100 mmHg < $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg	con pressione positiva di fine espirazione $\geq 5$ cm H <sub>2</sub> O
Grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg	con pressione positiva di fine espirazione $\geq 5$ cm H <sub>2</sub> O
Criteri clinici		
Timing	Inizio entro 1 settimana dalla lesione iniziale o dei nuovi sintomi respiratori o di un peggioramento	
Imaging (RX o TC del torace)	Opacità bilaterali non completamente spiegati da versamenti, collasso lobare o polmonare o noduli	
Origine dell'edema liquidi	Insufficienza respiratoria non pienamente spiegata da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi	

\* $\text{PaO}_2$  in mmHg;  $\text{FiO}_2$  in frazione decimale (p. es., 0,5);  $\text{FiO}_2 =$  frazione inspiratoria di O<sub>2</sub>;  $\text{PaO}_2 =$  pressione parziale arteriosa O<sub>2</sub>; PEEP = pressione positiva di fine espirazione

Adattato da ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *Journal of the American Medical Association* 307:2526–2533, 2012. doi: 10.1001/jama.2012.5669

## Bibliografia

- 1) World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
- 2) World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.
- 3) Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al.; Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020 Feb 7.
- 4) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al; Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506
- 5) Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 20;43(0):E019
- 6) Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R. Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. Lancet Infect. Dis. 2006; 6: 67–69. 10.
- 7) Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Virol. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread J. 2005; 2, 69.
- 8) Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al.. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. J Med Virol. 2020 Feb 19. 15.
- 9) Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al.. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. 2020 Feb 17;35(6):e79
- 10) Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. mBio 2018;9:e00221-18
- 11) Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020;11:222. 19.
- 12) de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Feb 13. pii: 201922083.
- 13) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Feb 4.
- 14) Xu X, et al Effective Treatment of Severe COVID-19 patients with tocilizumab, 6 marzo 2020, china.Xiv:202003.00026v1
- 15) Zumla A et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36.
- 16) The 3/4/2020 Chinese Health and Public Health Ministry Guideline on Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Diagnosis and Treatment (Revision #6)