

SARS-COV2:



diagnosi precoce e migliore
accesso alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè di una coalition

Con il contributo scientifico-intellettuale di



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



Con il patrocinio di (richiesta in corso)



SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive
e Tropicali

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



SARS-COV-2: diagnosi precoce e migliore accesso alle cure per i pazienti fragili. La necessità di una coalizione tra medicina di territorio e centri specialistici.

Vers 1.0 del 21 settembre 2021

*Documento di consenso redatto e sottoscritto da SIMIT, SIMG, FADOI, SIFO,
e con il contributo di On. Ianaro (XII COMMISSIONE della Camera dei Deputati della Repubblica) e Cittadinanzattiva*

INDICE

1. **Introduzione**
2. **Individuazione dei pazienti con maggior rischio di complicanze**
 - 2.1 **Fragilità e covid19**
 - 2.2 **Il ruolo del Medico Di Medicina Generale (MMG)**
 - 2.3 **L'avvio precoce alla terapia:
il ruolo dei nuovi anticorpi monoclonali**
 - 2.4 **La gestione della terapia: il rapporto tra medicina di territorio e cure specialistiche**
 - 2.5 **L'impegno delle istituzioni**
 - 2.6 **Aspettative e necessità del paziente: il punto di vista dell'associazione Cittadinanzattiva**
3. **Conclusioni**

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



1. INTRODUZIONE

Storia recente: dai primi casi alla pandemia

Dalla fine del 2019, un nuovo virus appartenente alla famiglia dei *Coronaviridae*, identificato successivamente come SARS-COV-2, è stato individuato nella città di Wuhan dove alcuni assidui frequentatori del mercato all'aperto della città, sono stati colpiti da una malattia simil-influenzale con un coinvolgimento polmonare. La presenza nel mercato di animali vivi e morti ha fatto supporre che l'origine della malattia fosse una zoonosi, un'infezione legata quindi ad un salto di specie, da animale all'uomo, a cui è seguita una trasmissione da uomo a uomo. La principale via di trasmissione del virus, la via aerea, ha reso il virus particolarmente contagioso, con un tasso di riproduzione (R_0) pari a 2,68, su varie fasce di popolazione, con una particolare suscettibilità delle fasce di età più anziane. [Singh 2021] A 18 mesi dall'inizio della pandemia, dichiarata dall'OMS l'11 marzo 2020 [Ministero salute comunicazione stampa 11 marzo 2020], la malattia da SARS-COV-2, denominata COVID19 ha avuto ripercussioni globali a causa delle sue caratteristiche, individuate proprio dall'OMS: [ISS 2020]

- Velocità e scala: la malattia si è diffusa rapidamente in tutto il mondo ed è stata in grado di sovraccaricare anche i sistemi sanitari più resilienti;
- Gravità: complessivamente il 20% dei casi è grave/critico con una letalità attualmente superiore al 3% e più elevata in gruppi di popolazione con età più avanzata e affetti da co-morbidità;
- Impatto sociale ed economico: ampie ripercussioni socioeconomiche per il forte impatto sui sistemi sanitari e sociali e per l'effetto delle misure prese per controllare la trasmissione.

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition

Fisiopatologia della COVID19: eventi progressivi e tempesta citochinica.

La COVID19 può comparire inizialmente con sintomi non specifici, come tosse secca e mal di gola (67,7%), febbre (87,9%), artralgia o mialgia (34,8%), fatigue (69,6%), [Singh 2021] ma può evolvere in polmonite, e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) causando insufficienza respiratoria potenzialmente fatale. **I pazienti anziani sono risultati, soprattutto nelle prime fasi della pandemia, particolarmente colpiti dalle forme più aggressive della malattia COVID19**, con una mortalità più elevata nei soggetti giovani. Le ipotesi più accreditate al momento sono che il decorso sfavorevole sia dovuto **all'immunosenescenza** (un processo adattativo del sistema immunitario che rende quest'ultimo meno attivo nei confronti di nuove infezioni) che rende gli anziani più vulnerabili agli agenti patogeni, e **all'invecchiamento del sistema infiammatorio** che determina uno sbilanciamento tra citochine antinfiammatorie e pro-infiammatorie, a favore di quest'ultime. [Bavaro 2021].

Nel dettaglio, quando il virus SARS-COV-2 entra nell'organismo umano, interagisce con i recettori ACE2 e rilascia il suo RNA dentro le cellule epiteliali, dove si replica e si moltiplica nelle cellule adiacenti, fino a passare dalla rino-faringe agli alveoli polmonari. Come noto, gli scambi gassosi, che normalmente avvengono a livello alveolare, vengono quindi gradualmente compromessi dal virus, il quale danneggia i vasi, aumentando la loro permeabilità e la perdita di liquido. Questi due fenomeni (ridotto scambio gassoso e danneggiamento dei vasi a livello polmonare) determina la formazione di edema e l'attivazione dei complessi per la coagulazione intravascolare, ischemia, ipossia e un danneggiamento polmonare progressivo. Attraverso i vasi danneggiati, l'infezione virale si diffonde, andando a danneggiare altri organi (principalmente cervello, tratto gastrointestinale, cuore, reni, fegato) con conseguente danno neurologico, infarto, coma e paralisi, fino a decesso. Queste conseguenze possono essere purtroppo favorite da condizioni preesistenti, quali ipertensione, diabete e malattie polmonari croniche, oltre alla già citata immunosenescenza, a causa di un'aumentata presenza dei recettori ACE2 nelle cellule epiteliali di molti organi. Nei soggetti con queste condizioni favorevoli e una maggiore presenza dei recettori ACE2 si determina un'inflammatione localizzata a livello endoteliale dei tessuti e un rilascio incontrollato delle citochine. Si crea, quindi, una vera e propria **tempesta citochinica** (con principali attori VEGF, MCP-1 e IL8) **che determina un danno multiorgano**. Nei pazienti con COVID19 in forma grave si è notato anche un'attivazione della via di coagulazione con possibili trombosi nei grandi vasi, ischemia polmonare e conseguente angiogenesi e iperplasia endoteliale. **La tempesta citochinica e il conseguente danneggiamento polmonare e multiorgano determinano ARDS con insufficienza respiratoria con esito fatale**. Normalizzare le pareti vascolari attraverso l'intervento sulle condizioni metaboliche preesistenti è stata considerata una nuova via di intervento e di opportunità terapeutica unitamente alle terapie antiinfiammatorie, i farmaci anti-citochinici e gli ACEinibitori. [Sing 2021]



L'infezione da SARS-COV-2 è, quindi, una condizione estremamente complessa per i meccanismi fisiopatologici connessi, per la molteplicità delle manifestazioni cliniche e per il ruolo giocato dalla risposta immunitaria dei soggetti. Il decorso dell'infezione può essere riassunto in 3 fasi principali: [ISS 2020]

fase iniziale - il virus entra in contatto con le cellule ospite attraverso i recettori ACE2 e si ha la comparsa dei primi sintomi lievi;

seconda fase - per cause legate alla risposta immunitaria deficitaria, patologie concomitanti o altre condizioni di fragilità, la malattia può evolvere con alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare con una polmonite interstiziale bilaterale nella stragrande maggioranza dei casi;

aggravamento quadro clinico - si innesca la tempesta citochinica, uno stato iperinflammatorio che sfocia in conseguenze locali e/o sistemiche e può determinare un fattore prognostico negativo.

Sulla base di queste tre fasi patogenetiche in base alla classificazione del National Institutes of Health statunitense (NIH) si individuano **5 stadi clinici della malattia COVID19**. (Tab. 1) [Iss 2020]

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi di SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	SpO ₂ ≥ 94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	SpO ₂ < 94%, PaO ₂ /FiO ₂ < 300, frequenza respiratoria > 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50%
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano.

Tabella 1. Stadi clinici della malattia COVID-19 in base alla classificazione NIH [iss 2020]

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



L'importanza della gestione e del trattamento precoce.

Nonostante non siano ancora stati autorizzati trattamenti specifici per la COVID19, già nelle prime settimane dell'epidemia è stato chiaro che il riconoscimento di sintomi di allarme precoce e l'avvio al trattamento immediato può drasticamente ridurre la progressione della malattia, le sue complicanze e la mortalità. Molti pazienti con forme severe, infatti, sviluppano i primi sintomi diversi giorni prima del ricovero ospedaliero, e sviluppano successivamente discinesia tardiva e un peggioramento clinico improvviso associato con uno stato iperinflammatorio. Inoltre, molti pazienti con sintomi moderati presentano una riduzione importante della saturazione di ossigeno e un danno polmonare esteso. Per questo motivo **è stata istituita in Italia una strategia di monitoraggio da remoto che consente di seguire giornalmente il paziente COVID19 positivo da casa; attraverso "l'Unità Speciale di Continuità assistenziale" (USCA) si valutano i sintomi e parametri clinici e, in alcuni pazienti, si effettuano esami di laboratorio e ecografia polmonare al fine di identificare le progressioni di malattia che richiedono un intervento ospedaliero in modo precoce.** A questo si associa un'adeguata terapia farmacologica pre-ospedaliera. Una strategia che ha permesso di ridurre il numero di pazienti in condizioni critiche e prevenire il ripetersi del collasso del sistema sanitario. [Gilad 2020] La corretta gestione ospedaliera del paziente con COVID19, in particolare, è legata inoltre ad un attento monitoraggio dei parametri di laboratorio (conta linfocitica, ferritinemia, valori di LDH, proteina C-reattiva, IL-6, proBNP e troponina, coagulazione, funzionalità epatica e renale) e dell'efficacia terapeutica dei trattamenti attraverso radiografia toracica, tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) o ecografia polmonare (tecnica meno invasiva e utilizzata come screening per i pazienti asintomatici o pauci-sintomatici che possono presentare indizi precoci di un interessamento polmonare). I risultati ottenuti con queste tecniche di imaging possono dare informazioni sull'andamento della malattia e sulla risposta ai diversi trattamenti in uso, e indirizzare verso un'escalation se necessario con maggiore proattività. [Galluccio 2020]

È fondamentale quindi identificare ed investire risorse nella digitalizzazione e nell'infrastruttura del sistema sanitario nazionale, con particolare riguardo alla medicina di territorio e di comunità, al fine di migliorare la gestione del paziente in regime extraospedaliero, monitorando e curando ove possibile a domicilio, riducendo o evitando l'accesso ospedaliero e limitando l'impatto sulle risorse del sistema sanitario nazionale. [Gilad 2020]

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Le strategie terapeutiche da inizio pandemia ad oggi.

I primi tentativi di trattamento sono stati effettuati utilizzando i trattamenti antivirali, come **lopinavir/ritonavir**, che è stato utilizzato nella precedente epidemia di SARS, e che ha dimostrato la riduzione dell'incidenza di malattia grave. Tuttavia, questa combinazione, utilizzata nei primi adulti con COVID19 grave non ha dato miglioramenti in termini di miglioramento clinico e mortalità; pertanto a giugno 2020 il già citato consiglio NIH ha sconsigliato l'uso del lopinavir/ritonavir o altri inibitori delle proteasi autorizzati per HIV. Analoga sorte hanno avuto i trattamenti con idrossiclorochina o clorochina, farmaci di vecchia generazione, con azione antivirale in vitro, attualmente utilizzati per il trattamento di alcune patologie reumatologiche e la profilassi antimalarica, e oggi non più autorizzati per il trattamento della COVID19. [Gavriatopoulou 2020]

Un altro antivirale utilizzato è il **Remdesivir**, un inibitore della RNA polimerasi già utilizzato per altri virus a RNA come Ebola; testato prima in uso compassionevole e poi in studi clinici randomizzati (Singh 2021) questo antivirale ha mostrato benefici significativi se il trattamento veniva assegnato a **pazienti con polmonite da SARS-COV-2 in ossigenoterapia, che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni**. In pazienti con COVID19 lieve o moderatamente severa (pazienti che non hanno necessità di ventilazione) remdesivir non ha mostrato un vantaggio in termini di mortalità su un trattamento di 28 giorni; pertanto, in questo tipo di pazienti non è raccomandato. Tuttavia, per tutti i pazienti che hanno una diagnosi precoce e richiedono ossigenoterapia, remdesivir abbrevia il tempo di ricovero e riduce il rischio di progressione, un vantaggio importante per il paziente e per la riduzione dell'impatto sui costi del sistema sanitario nazionale. [Young 2021]

Il **Tocilizumab**, un inibitore dell'IL6, è stato tra i primi anticorpi monoclonali utilizzati: i risultati preclinici mostravano un razionale incoraggiante ed i primi dati osservazionali sembravano confermare l'ipotesi; una recente review ha analizzato 13 studi pubblicati e 15 study pre-print con un totale di 5776 pazienti evidenziando purtroppo che gli studi sono stati in genere di piccole dimensioni e con un rischio moderato di bias. Il livello delle evidenze su efficacia e sicurezza non è stato quindi adeguatamente supportato. [Cortegiani 2021]

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Gli anticorpi monoclonali anti-SARS-COV-2 attualmente utilizzati in Italia sono **Bamlanivamb-Etesevimab, Casirivimab-Imdevimab e Sotrovimab**. Questi possiedono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa e delta del virus, mentre sulle varianti beta e gamma la combinazione Bamlanivamb-Etesevimab ha attività neutralizzante fortemente inibita. Per questo motivo con nota del 10 agosto 2021 AIFA consiglia, ove non sia stata effettuata la genotipizzazione/sequenziamento, e tenuto conto del contesto epidemiologico di riferimento, di considerare preferibili gli anticorpi monoclonali che al momento risultano efficaci su tutte le varianti più diffuse in Italia (Casirivimab-Imdevimab e Sotrovimab). [<https://www.aifa.gov.it>] (Figura. 1).

C	B.1.1.7 (UK)	B.1.351 (South Africa)	P.1 (Brazil)	B.1.429 (California)	B.1.1.258 (Scotland)	B.1.525 (Nigeria)	B.1.526 (New York)	B.1.617.1 (India)	
Casirivimab	Green	Red	Red	Green	Green	Red/White	Red/White	Green	Legend: Green: Neutralized (<10-fold loss of neutralization) Red: Poorly or not-neutralized (>10-fold loss of neutralization) Green/White: Predicted to be neutralized Red/White: Predicted to be weakly or to not be neutralized White/Black: Unknown *Prediction of neutralization coverage is based on the presence of mutations in available epitope of each mAb
Imdevimab	Green	Green	Green	Green	Red	Red/White	Red/White	Green	
Bamlanivamb	Green	Red	Red	Red	Green	Red/White	Red/White	Red	
Etesevimab	Green	Red	Red	Green	White/Black	Red/White	Red/White	Green	
Sotrovimab	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	
Brii-196	Green	Green	Green/White	White/Black	White/Black	Green/White	Green/White	White/Black	
Brii-198	Green	Green	Green/White	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	
AZD8895	Green	Green	Green	Green	White/Black	Green/White	Green/White	Green/White	
AZD1061	Green	Green	Green	Green	White/Black	Green/White	Green/White	Green/White	
Regdanvimab	Green	Red	Red/White	Red	Green/White	White/Black	White/Black	White/Black	
ADG-20	Green	Green	Green	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	
BGB-DXP593	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	
ABBV-47D11	Green	Green	Green	Green	White/Black	White/Black	White/Black	White/Black	
ABBV-2B04	Green	Red	Red	Green	White/Black	White/Black	White/Black	Red/White	

Figura. 1. Immagine es<tratta da Figura 5c di Corti et al., Cell giugno 2021.

Sugli anticorpi monoclonali si può trovare un approfondimento nella sezione 2.3 del presente documento.

Va infine ricordato che in associazione a queste terapie mirate è affiancato l'uso di **corticosteroidi** (il cui uso è raccomandato dalle principali linee guida internazionali, in assenza di controindicazioni specifiche, nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 severa che necessitano di supplementazione di ossigeno): in particolare i glucocorticoidi rappresentano l'unica classe di farmaci che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità; inoltre l'uso delle **eparine a basso peso molecolare** (EBPM) è raccomandato nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità, per i pazienti con elevati punteggi nella scala di coagulopatia indotta da sepsi (SIC \geq 4) e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità. [ISS 2020]

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Il nuovo obiettivo: individuare i pazienti che devono essere avviati precocemente alla terapia.

È ormai noto che lo strumento fondamentale per limitare il diffondersi della pandemia è un'adeguata strategia preventiva, resa possibile grazie alla messa a punto del piano vaccinale e al mantenimento delle misure di distanziamento e protezione individuale che saranno ancora necessariamente parte delle nostre abitudini quotidiane. **Quando queste misure non sono sufficienti, il sistema sanitario nazionale dovrà garantire un sistema di individuazione e tracciamento dei casi rapido, e un veloce percorso di assistenza e cura, domiciliare e/o ospedaliera.**

È evidente, infatti, che **le terapie monoclonali e antivirali hanno dimostrato un'efficacia nel ridurre la progressione della malattia se iniziate entro i 10 giorni dalla comparsa dei sintomi.** Questo lasso di tempo così ristretto impone la verifica delle caratteristiche dei pazienti, al fine di individuare le condizioni che possono favorire una prognosi peggiore della malattia.

I risultati delle prime osservazioni epidemiologiche sui pazienti COVID hanno subito sottolineato come esistesse una stretta associazione tra età avanzata e aumentata mortalità [Hewitt 2020]: da queste osservazione le linee guida NICE hanno suggerito l'uso della Clinical Frailty Scale (CFS) per identificare e appurare i pazienti con alto rischio di prognosi non favorevole, collegata alla fragilità del paziente.[Pranata 2021] La fragilità è definita in questi studi come una "condizione clinica con molteplici cause e fattori, caratterizzata da una ridotta forza e resistenza, una ridotta funzione fisiologica e un'aumentata vulnerabilità". [Hewitt 2020] Tuttavia la CFS è uno strumento validato sulla popolazione maggiore dei 65 anni e non è adeguata per pazienti più giovani o pazienti che presentano altre condizioni di fragilità, quali la presenza di disabilità.[Pranata 2021] Si è andato quindi consolidando un approccio maggiormente olistico sul paziente che va monitorato anche in assenza di sintomi respiratori o altri sintomi tipici extra polmonari, [Bavaro 2020] secondo i parametri di fragilità e le condizioni che possono determinare un problema di salute, al fine di definire la strategia di gestione e cura più adeguata. [Searle 2021]

Queste considerazioni sono state effettuate a livello internazionale da tutti i paesi e in Italia rappresentano una sfida che questo documento vuole cogliere: identificare le figure di riferimento, le infrastrutture informatiche e le risorse sanitarie che in modo coordinato possano identificare i pazienti più vulnerabili che possano essere indirizzare precocemente alle corrette strategie terapeutiche.

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Il documento di consenso tra le principali società scientifiche coinvolte nel processo di diagnosi e cura.

Raccolte queste premesse, quindi, è apparsa chiaramente la necessità di stabilire una procedura condivisa che delineasse alcune modalità operative facilmente concretizzabili in tutte le figure sanitarie coinvolte sul processo di gestione del paziente COVID19 positivo. È nato così il progetto **“SARS-COV-2, diagnosi precoce e migliore accesso alle cure per pazienti fragili”**: il progetto si pone **l’obiettivo di realizzare una tavola rotonda virtuale in cui sono stati coinvolti i rappresentanti delle principali società scientifiche che operativamente gestiscono i pazienti, gli organi istituzionali, le associazioni pazienti**. In particolare, per questo scopo sono state coinvolte le seguenti società scientifiche e un referente che si è occupato di sviluppare il singolo contributo:

- SIMIT (nella persona del Prof. ANDREONI)
- SIMG (nella persona del Dr. LORA APRILE)
- FADOI (nella persona del Prof. MANFELLOTTO)
- SIFO (nella persona del Dr. CAVALIERE)
- CITTADINANZATTIVA (nella persona della Dr.ssa Nicoletti in qualità di rappresentante dell’organizzazione, fondata nel 1978, che promuove l’attivismo dei cittadini per la tutela dei diritti, la cura dei beni comuni, il sostegno alle persone in condizioni di debolezza)

A questi si aggiunge il contributo istituzionale di:

- ON. IANARO (in rappresentanza della XII COMMISSIONE della Camera dei deputati della Repubblica)

Il progetto si è articolato in alcuni momenti di confronto in cui è stato possibile raccogliere spunti di miglioramento, integrazioni e l’adeguato supporto scientifico per la realizzazione di un documento unico e operativo. Questo documento è stato poi sottoposto ad un avallo finale nell’ultimo incontro conclusivo del progetto: durante la condivisione finale del documento sono stati quindi raccolti i commenti e i messaggi di conclusione da parte di tutti gli attori coinvolti nel processo di gestione e cura del paziente fragile con COVID19; il risultato ultimo atteso da questo lavoro sarà quello di sensibilizzare i medici delle diverse specialità, creare un protocollo condiviso, e infine porre la pietra miliare per un’alleanza tra medico di comunità e centri specialistici, volta ad un trattamento tempestivo e maggiormente efficace della COVID19

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition

2. INDIVIDUAZIONE DEI PAZIENTI CON MAGGIOR RISCHIO DI COMPLICANZE

2.1 Fragilità e covid19

È stato rilevato che l'età avanzata e la presenza di più patologie possono spiegare solo parzialmente il dato della maggiore mortalità per COVID-19. I "grandi anziani" (centenari) si sono dimostrati particolarmente resistenti al virus e i soggetti con comorbidità, ma in buone condizioni o ben controllati con le terapie, non sembrano vulnerabili al virus come invece altri soggetti. È necessario, pertanto, condividere un glossario sul significato dei termini che più volte vengono citati in riferimento alla vulnerabilità per SARS-COV-2 per definire uno o più indicatori utili e costruire strumenti per identificare la popolazione maggiormente vulnerabile. [contributo SIMG]

La Scuola di Ricerca SIMG rileva grazie a Health Search che oltre il 10% della popolazione ha più di 5 patologie concomitanti. Tuttavia, la **comorbidità** di per sé non può essere presa come sinonimo di complessità e sta emergendo in ambito geriatrico il concetto di **multi-morbilità** che tiene conto dell'influenza che ciascuna patologia esercita sull'altra. In pratica vi sono patologie concomitanti che si condizionano a vicenda a tal punto da definire una nuova entità nosologica.

La **Fragilità** è definita non solo in termini di marcatori clinici o biologici (suscettibilità verso le malattie acute e croniche, fluttuazione dell'omeostasi biologica, difficoltà di recupero della salute dopo episodi acuti) ma anche come condizione a rischio di esiti avversi sia di tipo generale (morte, perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana, istituzionalizzazione), sia di tipo particolare e che in ogni caso aumentano il rischio di ospedalizzazione.

La **Vulnerabilità** è invece un concetto che si deve riferire ad una condizione di rischio per una specifica malattia. A seguito dell'attuale emergenza sanitaria da SARS-COV-2 si è assistito ad un veloce aumento delle evidenze scientifiche che hanno definito meglio la fisiopatologia delle complicanze polmonari che profilano la gravità della malattia, e hanno individuato le caratteristiche dei pazienti che rappresentano i fattori di rischio preesistenti, e determinano la vulnerabilità alla COVID19. Fisiopatologia e condizioni preesistenti possono quindi determinare lo sviluppo di complicanze polmonari ed il decesso. [contributo SIMG]



SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition

Nel contesto della pandemia COVID19, l'identificazione di condizioni di fragilità, nello stadio precoce della COVID19, può consentire quindi una migliore allocazione delle risorse, ridurre l'eccessivo ricovero ospedaliero e l'impatto della pandemia stessa. Una recente revisione sistematica della letteratura, prodotta da un gruppo italiano [Maltese 2020] ha raccolto le evidenze pubblicate su fragilità e COVID19 allo scopo di disegnare possibili prospettive future in questo ambito. Sulle 15 linee guida e raccomandazioni pubblicate nell'ultimo anno, 7 sottolineano la necessità di utilizzare un sistema di misura della fragilità al fine di guidare l'assegnazione alle unità di terapia intensiva (ICU) o alla ventilazione; tuttavia, solo 5 suggeriscono di utilizzare scale specifiche per la misura della fragilità come la CFS. [Maltese 2020]

Occorre sottolineare che **il soggetto fragile presenta un maggiore tasso di esito avverso in caso di patologie: accertare la fragilità in modo precoce è importante per identificare i pazienti più vulnerabili. La misura della fragilità è fondamentale quindi per aiutare i medici a scegliere il corretto intervento per la specifica tipologia di pazienti, ad esempio utilizzando terapie più aggressive o innovative.** [Church 2020]

Come introdotto nel primo capitolo di questo documento, la conoscenza dei meccanismi di azione del virus SARS-COV-2 ha messo in luce il coinvolgimento non solo a carico dell'apparato respiratorio ma di molti altri organi e apparati. Questa caratteristica è sicuramente determinante per la prognosi particolarmente sfavorevole in caso di patologie croniche preesistenti: è subito apparso chiaro che **a rendere maggiormente vulnerabili i pazienti non erano solamente le patologie croniche respiratorie (BPCO, asma...) ma anche altre condizioni croniche sistemiche o di organo. In particolare, sono state individuate come fattori di vulnerabilità patologie con disfunzioni endoteliali preesistenti legate a diabete, malattie cardiovascolari, obesità e ipertensione, malattie renali.** [Iss 2020 il ruolo delle comorbidità]

Dall'inizio della pandemia, la popolazione anziana è stata maggiormente colpita con un'età media dei pazienti deceduti pari a 80 anni. Molti presentano patologie croniche pregresse; le più frequenti sono le cardiopatie (46%) seguono il diabete (30%), l'insufficienza renale (20%) e malattie croniche respiratorie (19%), infine i tumori (16%), ictus/ischemie cerebrali (10%); tra tutte meno frequenti le malattie croniche del fegato (4%). L'ipertensione è segnalata nel 68% delle cartelle cliniche e l'obesità nell'11%. **I dati italiani sembrano confermare che cardiopatie, diabete e insufficienza renale cronica sono significativamente più frequenti e numericamente più consistenti fra i pazienti COVID19 deceduti, rispetto alla popolazione generale** [Iss 2020 il ruolo delle comorbidità] come dimostrato anche in altri studi italo-inglesi (Hewitt 2020); una metanalisi sul legame tra fragilità e mortalità ha inoltre dimostrato che **l'aumento di 1 punto sulla CFS determina un aumento del 12% nel rischio di mortalità con una progressione quasi lineare.** Questo rischio sembra essere più alto, inoltre, in presenza di comorbidità: in particolare obesità (OR 1,55), ipertensione (OR 2,21), diabete (RR 2,38), malattie cardiovascolari (RR 2,25) e BPCO (OR 4,36). [Pranata 2020]



SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Una moderna politica sanitaria deve svilupparsi su tre assi fondamentali: **l'eccellenza (interventi efficaci), l'efficienza (interventi appropriati), l'empowerment (il diritto dei cittadini di partecipare** attivamente alle decisioni ed alle scelte di assistenza e cura). I percorsi istituzionali e programmatori debbono tenere conto di un nuovo scenario nel quale Servizi Sanitari e Welfare hanno da confrontarsi con la necessità di dover fornire risposte nuove e adeguate ai bisogni di una popolazione crescente sempre più anziana (transizione demografica), di persone sempre più malate precocemente di patologie croniche (transizione epidemiologica), di persone senza il supporto di famigliari (transizione sociale). [contributo SIMG]

Un altro aspetto particolarmente rilevante in corso di pandemia è stata la forte contrazione dei ricoveri per la gestione del paziente cronico. La stima, realizzata dalla Società scientifica di Medicina Interna FADOI, basata anche sui recenti dati AGENAS 2021, è che i ricoveri in area medica (in gran parte riconvertita e dedicata ai ricoveri dei pazienti COVID) per i pazienti cronici complessi e con riacutizzazione, si sia ridotta nel 2020 di circa 600.000 rispetto all'anno 2019. [contributo FADOI]

In questa popolazione di anziani, malati e soli aumenta di conseguenza la percentuale di coloro che sono multimorbidi, disabili, fragili e vulnerabili e in buona sostanza i malati "complessi". [Contributo SIMG] Un compito reso ancora più arduo dalla pandemia che va quindi supportato da strumenti validati e da un impegno capillare, che può essere sostenuto dal Medico di Medicina Generale.

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition

2.2 Il ruolo del Medico Di Medicina Generale (MMG)

La medicina generale ha chiaramente la possibilità, a livello territoriale, grazie alla completezza dei dati e alla durata della storia clinica dei pazienti a disposizione, di partecipare allo sviluppo di algoritmi prognostici (basati su fattori di rischio noti) delle complicanze dovute all'infezione da SARS-COV-2. **Questi algoritmi possono supportare la decisione clinica in termini di assistenza/terapia domiciliare, richiesta di ospedalizzazione e quindi prevenzione di nuovi focolai intraospedalieri. Proprio per quanto concerne SARS-COV-2 i medici di medicina generale hanno ormai iniziato ad impiegare codifiche legate alla Classificazione Internazionale delle Patologie, 9° Edizione e successive modifiche (ICD9CM),** specifiche per patologia, in base al quadro sintomatologico dei pazienti suffragato dalla conferma diagnostica di laboratorio. Allo stato attuale, non vi sono ancora strumenti disponibili per la medicina generale italiana, data la necessità di aggiornarne i software dei clinici con algoritmi evinti dal medesimo contesto assistenziale. [Sviluppo e validazione di un Vulnerability Index (VI) del paziente con SARS-COV-2 nel setting delle cure primarie report finale SIMG]

La Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) ha quindi validato recentemente **un indice di fragilità (Health Search Frailty Index HS-FI), avvalendosi della sua Scuola di Ricerca e del database della medicina generale con le informazioni cliniche relative ad oltre 1 milione e mezzo di assistiti;** l'HS-FI genera un parametro basato sul rapporto tra il numero di deficit (malattie, disabilità, sintomi etc.) manifestati da un individuo e il numero totale dei parametri valutati. È stato costruito mediante una nuova metodologia basata sull'applicazione di un algoritmo in grado di ottimizzare l'utilizzo delle informazioni disponibili in **Health Search al fine di costruire uno strumento affidabile dotato di elevata predittività.** [Vetrano D.L., Karolinska Institute-Stoccolma. Congresso Nazionale Italia Longeva, Roma 1-2- dicembre 2020]

L'indice di fragilità è stato messo a punto su una frazione dei pazienti presenti nel database Health Search e successivamente è stato validato su un data base di popolazione geriatrica del Karolinska Institute di Stoccolma. **L'indice è calibrato per massimizzare il suo potere predittivo contemporaneamente su molteplici outcome (ospedalizzazioni, eventi clinici maggiori, morte etc.) e in diversi gruppi di età. Questa caratteristica costituisce un elemento di assoluta novità rispetto a quanto finora proposto in letteratura scientifica.** L'individuazione di cut-off adeguati a definire differenti livelli di fragilità è stato validato e lo strumento è già stato implementato nella pratica clinica inserito nel programma gestionale più diffuso dei Medici di Medicina Generale (oltre 24 mila utenti). Oltre alla possibilità di estrarre dal suo database una lista di assistiti fragili (lievi-moderati-gravi) **il Medico può avvalersi di un supporto decisionale in tempo reale, che indica il personale score di fragilità di quel paziente alla apertura della scheda clinica grazie a un indice semaforico** (Figure 2 e 3).



SARS-COV2:

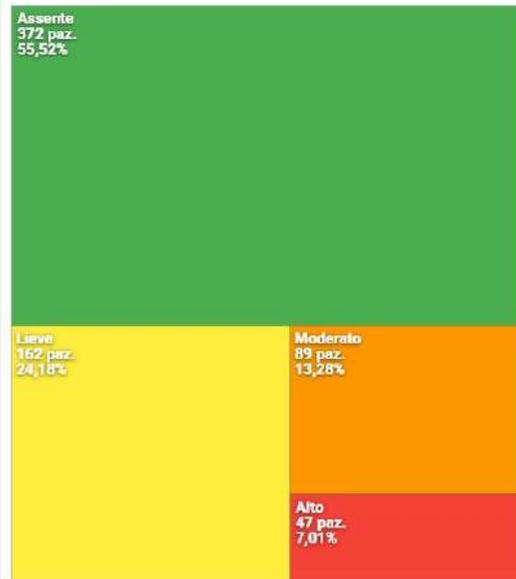
diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



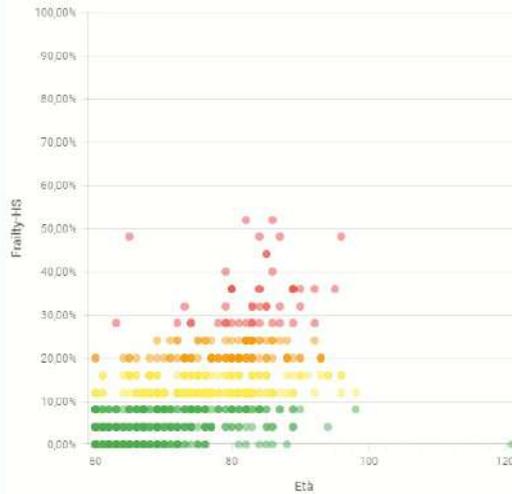
Score di Fragilità (Frailty-HS Score)

*Questo score stadia il paziente in base al suo livello di Fragilità che si basa sul rischio di decesso nei successivi tre anni.

Pazienti con livello di Fragilità (Frailty-HS)*



Distribuzione per età dei pazienti con livello di Fragilità (Frailty-HS)*



Visualizza tutti i pazienti con livello di Fragilità (Frailty-HS)*

Informazioni Utili



Le specifiche clinico-scientifiche di questo modulo sono definite e validate da S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

Lo score di Fragilità (Frailty-HS) stadia il paziente ultra sessantenne in base al suo livello di fragilità che si basa sul rischio di decesso nel corso dei tre anni di follow-up.

Selezione dei potenziali deficit

Lo score viene ottenuto mediante la combinazione dei **25 deficit** di seguito elencati.

Caratteristiche della popolazione alla data di calcolo dello score (senza limitazioni temporali):

1. Alto livello di disabilità
2. Deficit cognitivo
3. Stroke
4. BPCO
5. Scoppio Cardiaco
6. Malattie ischemiche
7. Ulcerazioni croniche della pelle
8. Fibrillazione Atriale
9. Morbo di Parkinson
10. Neoplasie
11. IRC
12. Anemia
13. Esenzione per reddito
14. Frattura Femore
15. Malattia bradicardia
16. Altre malattie neurologiche
17. Costipazione
18. Malattie vascolari periferiche
19. Malattie nutrizionali
20. Diabete
21. Schizofrenia

Figura 2: Classificazione degli assistiti di un Medico di Medicina Generale con 1589 assistiti per score di Fragilità

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



DSS-Prevenzione | Scadenze

Score prognostici:

- CoVId-HS Score (Indice di vulnerabilità per COVID-19: ALTO)
- Frailty-HS Score (Indice di fragilità: ALTO)

Questo score stadia il paziente in base al suo livello di Fragilità che si basa sul rischio di decesso nei successivi tre anni.

Il paziente ha uno score di Fragilità (livello di rischio di decesso a 3 anni) di grado: **ALTO**
Riscontrati **9** deficit su **25**.

Fattori sui quali è stato calcolato il rischio per questo paziente:

Deficit cognitivo, Stroke, BPCO, Scompenso Cardiaco, Neoplasie, IRC, Esenzione per reddito, Diabete, Ricovero ospedaliero.



Figura 3: Profilo di rischio per Fragilità e Vulnerabilità di un assistito identificato durante l'accesso in ambulatorio per visita

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



La recente pubblicazione da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, nella Sistema Nazionale Linee Guida, delle Linee Guida inter-societaria per la gestione della multimorbidità e polifarmacoterapia prevede tre raccomandazioni specifiche sull'utilizzo dell'indice di fragilità per identificare la popolazione a maggior rischio di ospedalizzazione e di attesa di vita limitata.

[https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG-314-SIGG_multimorbilita%CC%80-e-polifarmacoterapia_rev2.pdf]

La classificazione della popolazione per score di fragilità è premessa indispensabile per ogni modello di presa in carico con l'avvio del paziente ai setting appropriati: ricovero presso strutture residenziali, Assistenza Domiciliare integrata (ADI), Cure palliative in regime domiciliare (UCP-DOM) oppure presa in carico sul territorio con il ruolo dell'Infermiere di famiglia e di comunità. [Linee di indirizzo infermiere di famiglia/comunità ex L. 17 luglio 2020, n. 77" della Conferenza delle Regioni del 10/09/2020]

SIMG ha progettato inoltre un percorso di sviluppo e validazione di uno score di vulnerabilità per il paziente affetto da SARS-COV-2, (HS-VI: HS Vulnerability Index). L'obiettivo era quello di valutare l'impiego delle diverse strategie vaccinali per altre patologie respiratorie (i.e. influenza, pertosse e pneumococco) in base ai diversi livelli di rischio degli assistiti. In una popolazione complessiva di 18768 pazienti con COVID-19 nel periodo tra il 1° gennaio ed il 30 giugno 2020, con plausibilità clinica almeno "possibile" si sono identificati 1123 casi di ospedalizzazione o decesso (6%) nel corso del follow-up. **I risultati hanno dimostrato che l'HS-VI dimostra di possedere indici di validazione sufficientemente affidabili per predire il rischio di complicanze nel paziente con COVID19, anche alla luce di valutazioni sulle necessarie coperture vaccinali relative ad altre malattie respiratorie importanti.** Nonostante siano necessarie ulteriori analisi confermative la validità dello score, inoltre, il suo impiego nella pratica clinica potrebbe supportare il MMG nella stadiazione e assegnazione della priorità di intervento nella popolazione vulnerabile a rischio di infezione da COVID-19 (mitigazione più accurata, vaccinazioni, terapie specifiche per esempio con anticorpi monoclonali) oltre al follow-up dei pazienti con la medesima patologia (Figura 4). [Sviluppo e validazione di un Vulnerability Index (VI) del paziente con Sars-CoV-2 nel setting delle cure primarie. Report finale www.healthsearch.it]

SARS-COV2:

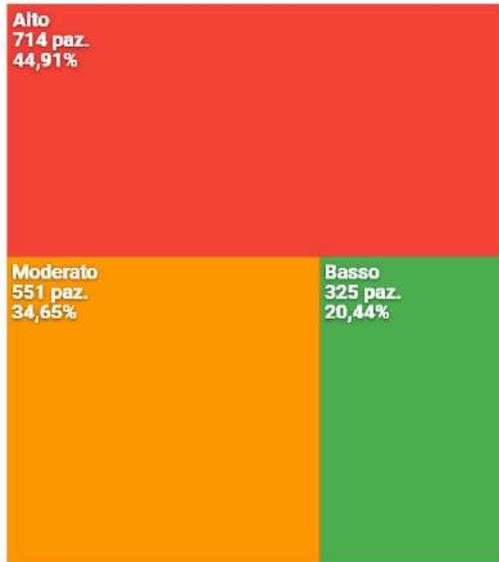
diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Score di vulnerabilità per COVID-19 (CoVid-HS)*

*Rischio di ospedalizzazione e/o decesso nei 30 giorni di follow-up dall'infezione da Sars-Cov-2.

Pazienti con livello di Vulnerabilità (CoVId-HS)*



Distribuzione dei pazienti per livello di Vulnerabilità (CoVId-HS)*



Visualizza tutti i pazienti con livello di Vulnerabilità (CoVId-HS)*

Informazioni Utili



Le specifiche clinico-scientifiche di questo modulo sono definite e validate da S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

Lo score di Vulnerabilità COVID-19 (CoVId-HS) permette la stadiazione e prioritizzazione di interventi di medicina di iniziativa nella popolazione vulnerabile a rischio per infezione da Sars-Cov-2, oltre al follow-up nei pazienti con la medesima patologia.

Selezione dei determinanti:

I determinanti inerenti il rischio di mortalità/ospedalizzazione a 30 giorni per infezione da Sars-Cov-2, sono i seguenti:

- Sesso*
- Età**
- Malattie respiratorie
- Malattie dell'apparato cardio-circolatorio
- Diabete mellito e altre malattie metaboliche
- Obesità
- Insufficienza renale cronica
- Tumori
- Insufficienza surrenalica
- Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie
- Epatopatie croniche
- Malattie infiammatorie croniche di origine autoimmune
- Malattie da immunodepressione (anche definite dall'uso di farmaci immunosoppressori)

* Nei maschi il rischio è più alto rispetto alle femmine

** Nei pazienti con età maggiore di 52 anni il rischio è più alto. Ogni anno in più di età il rischio aumenta in

Figura 4: Classificazione della popolazione di un Medico di Medicina Generale con 1589 assistiti per score di Vulnerabilità

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



2.3 L'avvio precoce alla terapia: il ruolo dei nuovi anticorpi monoclonali

Il virus SARS-COV-2 entra nelle cellule ospiti attraverso l'interazione tra le proteine *spike* e il recettore cellulare dell'enzima convertente l'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE2). Le proteine spike sono quindi il target principale sia per la creazione dei vaccini sia per le terapie a base di anticorpi monoclonali neutralizzanti (nMab): esse sono formate da un omo-trimero, il quale è composto da due subunità (S1 e S2). La subunità S1 contiene il terminale azotato NTD e il dominio di legame al recettore (RBD), che media l'interazione con il recettore ACE2, mentre la subunità S2 media la fusione di membrana. Benché il dominio RBD sia la porzione proteica di maggiore interesse, gli nMab sono stati indirizzati anche verso le altre subunità sembrano avere maggiore successo: [Hurt 2021] per esempio studi precedenti su anticorpi monoclonali realizzati sulla base della struttura di SARS-COV, hanno dimostrato una maggiore efficacia in vivo della combinazione di due anticorpi (CR3022 e CR3014) rispetto ai risultati ottenuti dai singoli anticorpi monoclonali [Jahanshahlu 2020] Nella speranza che la diffusione dei vaccini riesca a contrastare la libera circolazione del virus e quindi i suoi effetti sulla popolazione vulnerabile, gli anticorpi monoclonali possono essere visti come un piano B da utilizzare laddove il vaccino non abbia funzionato. [Ledford, Nature 2021]

Andando nello specifico, **Bamlanivimab** è stato il primo anticorpo monoclonale autorizzato (novembre 2020) per il trattamento dei pazienti ≥ 12 anni con COVID19 da lieve a moderata, oppure adulti con elevato rischio di progressione alla forma severa e/o a rischio di ospedalizzazione. Due settimane dopo è stato autorizzato anche la combinazione **Casirivimab-Imdevimab** sempre per i pazienti con COVID19 da lieve a moderata o ad alto rischio. A febbraio 2021 è stata poi autorizzata la combinazione di **Bamlanivimab con Etesevimab** con le stesse indicazioni della monoterapia. Tutti e tre sono stati approvati in Europa e quindi in Italia. L'ultimo anticorpo monoclonale ad essere approvato anche per la terapia precoce è stato **Sotrovimab** a maggio 2021. Quest'ultimo rispetto ai suoi predecessori ha un'emivita maggiore e una distribuzione a livello polmonare migliorata, ed è stato specificatamente approvato per il trattamento precoce dell'infezione con alto rischio di ospedalizzazione (per esempio pazienti ≥ 55 anni con patologie polmonari o cardiovascolari preesistenti). Lo studio registrativo di fase III sul Sotrovimab è stato sospeso per evidente efficacia, ha infatti determinato la riduzione dell'85% delle ospedalizzazioni o dei decessi. [Corti 2021]

Allo stato attuale, dunque, è possibile contrastare gli effetti negativi della COVID19 su più fronti: innanzitutto quello preventivo, attraverso i vaccini nella fase precedente all'esposizione (in aggiunta ad una combinazione di anticorpi monoclonali in corso di sperimentazione). Una volta verificatasi l'esposizione al virus si apre **una finestra pre-sintomatica che può durare fino a 7-10 giorni**, periodo in cui possono comparire i primi sintomi oppure avere una COVID19 definita asintomatica: **in questa fase è possibile avviare un trattamento precoce con le terapie appena passate in rassegna.** Con l'eventuale progressione dei sintomi (COVID19 grave o critica) e dei giorni (tra i 14 e i 20 giorni dall'esposizione) è possibile valutare il trattamento tardivo attualmente approvato solo con Casirivimab-Imdevimab Figura 5 [Corti 2021]

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition

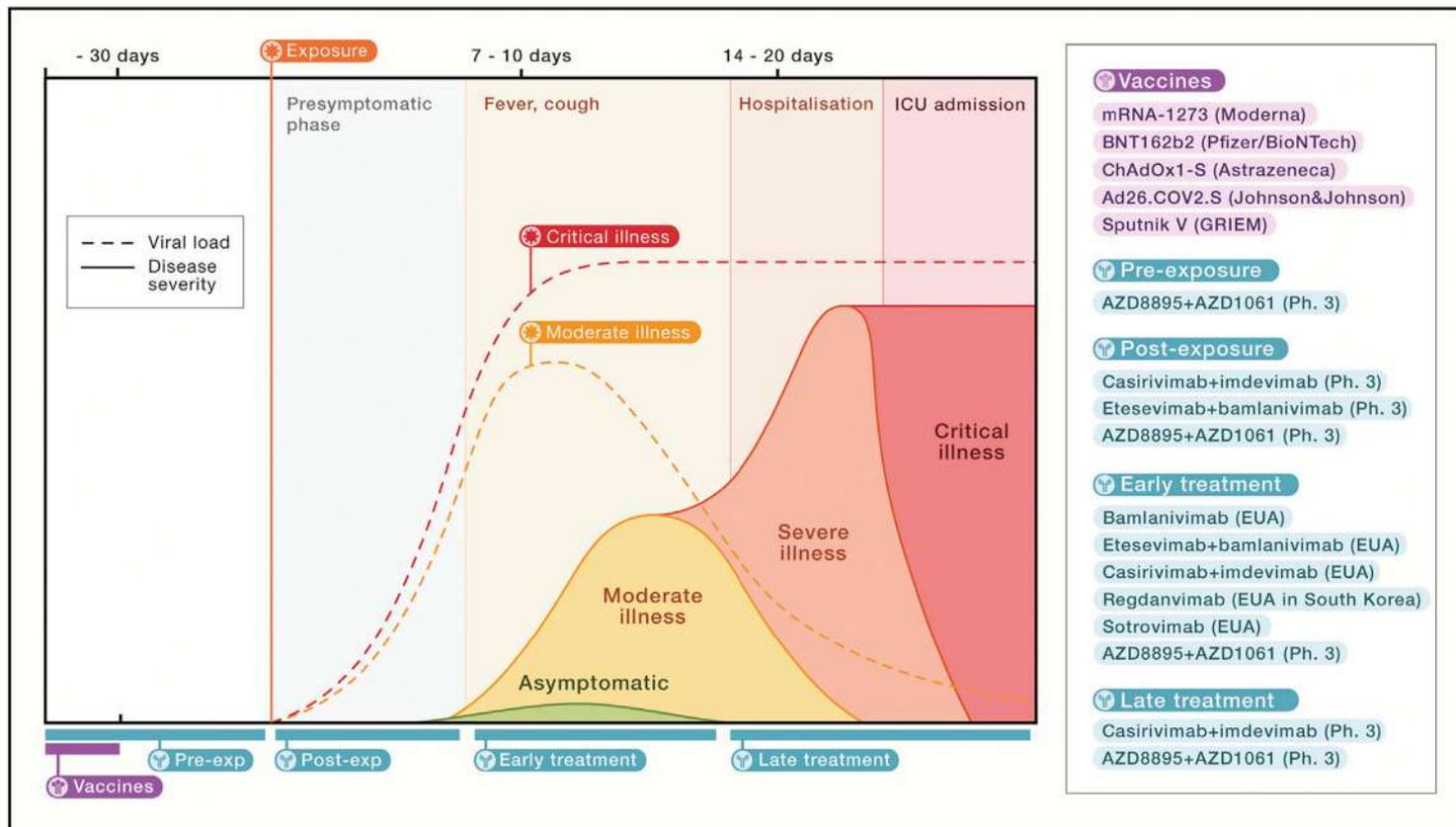


Figura 5. Estratta da Figura 6 di Corti et al., Cell Giugno 2021.

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Il principale vantaggio degli nMab è stato osservato nei pazienti con alto carico virale al basale, suggerendo che il trattamento precoce può contribuire a ridurre la gravità della malattia e la replicazione virale associata a un decorso più grave della malattia. **Il loro utilizzo nelle patologie respiratorie ha aperto una nuova frontiera per il trattamento delle patologie respiratorie almeno nelle fasi iniziali della malattia.** [Corti 2021] L'efficacia nel prevenire ospedalizzazioni o decorso negativo della malattia, in particolare, è stato verificato per Bamlanivimab-Etesevimab e Casirivimab-Imdevimab, nei pazienti ambulatoriali positivi al SARS-COV-2 e che presentavano sintomi lievi o moderati. [Chen 2021, Weinreich 2021] Per quanto riguarda Bamlanivimab-Etesevimab, solo l'1,6% dei pazienti trattati con gli anticorpi monoclonali dopo 29 giorni sono stati ospedalizzati rispetto al 6,3% del gruppo placebo, inoltre un'analisi post-hoc ha dimostrato che i pazienti anziani (≥ 65 anni) o obesi ($BMI \geq 35$) la percentuale dei pazienti trattati e ospedalizzati è stata del 4% rispetto al 15% dei pazienti del gruppo placebo. Il trattamento preventivo è risultato sicuro, con un'incidenza di eventi avversi paragonabile al placebo. [Chen 2021] Risultati incoraggianti anche con Casirivimab-Imdevimab, che ha mostrato un minor numero di visite ambulatoriali nel 3% nei pazienti trattati rispetto al 6% dei pazienti trattati con placebo, dimostrando un beneficio nei pazienti in cui non è ancora iniziata la risposta immunitaria o hanno un carico virale elevato. Anche in questo caso gli eventi avversi sono stati simili a quelli verificati nel gruppo placebo. [Weinreich 2021] Lo sviluppo molto accelerato di queste terapie non ha purtroppo consentito uno sviluppo proattivo delle possibili varianti. Occorre quindi valutare di volta in volta la possibile efficacia verso le nuove varianti come già illustrato nel capitolo 1 del presente documento. [Corti 2021] I dati relativi all'efficacia di Sotrovimab sono ancora preliminari: nello studio COMET-ICE i pazienti ad alto rischio con COVID19 trattati entro i 10 giorni con Sotrovimab hanno dimostrato una riduzione delle ospedalizzazioni e decessi, in una popolazione in cui erano presenti anche le varianti del virus, dimostrando una risposta anche in queste varianti. Sulla base di questi risultati è stata ottenuta l'approvazione in urgenza da parte di FDA e EMA. [medical letter FDA]

I dati finora disponibili hanno evidenziato una ridotta finestra di azione in termini di giorni dall'esposizione. La comunità scientifica auspica quindi di affiancare agli strumenti di prevenzione e monitoraggio della diffusione del virus, la cura con nuovi trattamenti di profilassi e assicurare ai pazienti un accesso rapido alla migliore cura possibile. [Hurt 2021]

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition

2.4 La gestione della terapia: il rapporto tra medicina di territorio e cure specialistiche

È evidente che il panorama fin qui delineato è in rapida e continua evoluzione: da una parte occorre mantenere alta la guardia sul monitoraggio delle nuove varianti e sul piano vaccinale, dall'altro occorre favorire, laddove sia necessario, il corretto utilizzo delle terapie antivirali o monoclonali, che hanno dimostrato migliori risultati nelle prime fasi della malattia. Quest'ultimo aspetto richiede innanzitutto che il MMG individui rapidamente tra i pazienti positivi al virus quelli che sono maggiormente vulnerabili ad una progressione sintomatica della COVID19 e che sono quindi più a rischio di incorrere ad ospedalizzazione. Viste le attuali opportunità terapeutiche fin qui individuate, il MMG deve poter contattare tempestivamente il collega specialista che possa prendere in carico questa tipologia di pazienti, al fine di avviare la terapia adeguata. Una volta avviata la terapia lo specialista comunicherà nuovamente con il MMG per impostare il follow-up domiciliare, fino alla guarigione.

Si ha **quindi la necessità di istituzionalizzare un percorso terapeutico tra medicina del territorio e i centri specialistici che in ogni territorio sono stati preposti alla gestione della COVID19.** È noto come le differenze regionali esistenti fanno sì che nel territorio ci sia un'eterogeneità nelle figure specialistiche titolari della gestione della COVID19: laddove non sia presente il reparto di infettivologia, molte strutture hanno infatti eletto i reparti di medicina interna, pronto soccorso o pneumologia; per questo motivo è importante **identificare e mappare il contatto di riferimento che localmente può gestire questa tipologia di pazienti avviando quindi alle terapie monoclonali entro i primi 10 giorni dal test positivo.**

La creazione di questa sorta di "corsia preferenziale" tra MMG e Centro di cura ha il vantaggio di accelerare l'inizio di eventuali terapie antivirali o monoclonali, e di migliorare lo scambio di informazioni per il monitoraggio nel breve o nel lungo termine nel caso di sequele post-guarigione. Questo obiettivo permetterà, inoltre, di **ottimizzare le risorse e ridurre il carico di lavoro per entrambe le realtà mediche e conferirà al paziente la sicurezza di una gestione della sua condizione senza soluzione di continuità.**

Un altro elemento che dovrà essere considerato sarà quello di predisporre strutture ospedaliere modulari e "duttili", che siano cioè in grado di affrontare l'emergenza infettiva/pandemica, senza però penalizzare il resto della popolazione di pazienti acuti e cronici. Alla luce della necessità di articolare un percorso preferenziale e diretto con i medici e le strutture extra-ospedaliere del territorio, l'ospedale dovrà modificare la propria struttura e la propria organizzazione per potere affrontare al meglio eventuali nuove criticità, infettive o di altra natura, adattandosi alle necessità. Il piano strategico dovrebbe prevedere ospedali che completamente vengano dedicati ad un tipo di patologia, altri che lo facciano solo in parte, in considerazione delle proprie caratteristiche strutturali, altri che invece non cambino destinazione d'impiego. Tutto ciò deve essere preventivamente stabilito e programmato in modo da poter rapidamente adattare la rete ospedaliera alle necessità. [commento FADOI]



SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Le società rappresentate e coinvolte in questo documento propongono di elaborare un work-flow a 6 step che si propone qui di seguito:

1. definizione condizioni di fragilità e vulnerabilità del paziente

In prima battuta il MMG che è venuto a conoscenza della positività di un paziente, valuta se questi possieda le caratteristiche che ne possono determinare una fragilità e un maggiore rischio di decorso sfavorevole dell'infezione. Come ben dettagliato nel paragrafo 2.2 del presente documento, gli strumenti HS Fialty Index e Vulnerability Index, validati dalla SIMG, permettono di valutare al momento dell'accesso a visita presso il MMG sia la fragilità sia la vulnerabilità del paziente rispetto alla COVID19. Lo strumento digitale permette di restituire attraverso un'indicazione semaforica, il livello di fragilità e del rischio di un eventuale prognosi sfavorevole. Inoltre, le due liste si possono facilmente confrontare gerarchizzando per età ed ottenere una unica lista di vulnerabili altamente fragili ad età decrescente. Il MMG ha quindi uno strumento rapido e automatico per definire velocemente il percorso che il paziente dovrà seguire.

2. contatto con lo specialista di riferimento sul territorio

Qualora sia effettivamente verificata la fragilità del paziente, e sia verificata la non indicazione al ricovero ospedaliero, il MMG promuove il contatto con lo specialista. Come noto, a livello nazionale esiste un'ampia eterogeneità nella gestione dei pazienti COVID19; infatti, laddove non sia disponibile il reparto di infettivologia, il paziente viene preso in carico da diverse specialità: medicina interna, pronto soccorso, pneumologia, che, così come accaduto nel corso della recente pandemia, afferisce alla cosiddetta area medica non-critica, secondo la definizione AGENAS. **Il MMG deve quindi poter conoscere, all'interno della struttura individuata nel territorio, la figura di riferimento per la gestione dei pazienti fragili con COVID19,** che potrebbero giovare di un rapido avvio alle terapie monoclonali, in modo preciso ed evitando rimandi di ufficio o reparti. Una volta definito il contatto sarà necessaria la condivisione in sicurezza delle informazioni relative al paziente. Questo punto è unanimemente definito come **il nodo critico del processo di cura.** **L'individuazione della figura di riferimento territoriale per la gestione della cura per i pazienti fragili e il passaggio di informazioni tra MMG e centro di cura è un momento critico che va istituzionalizzato e reso quindi di veloce realizzazione.**

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition

3. definizione della terapia più adatta alle caratteristiche del paziente

Lo **specialista responsabile** (che, come detto, potrà essere infettivologo, internista, pneumologo o medico di pronto soccorso) **avrà la possibilità di definire, secondo le caratteristiche del paziente, la terapia migliore sui trattamenti attualmente disponibili e autorizzati dalle note AIFA attive al momento.** Nel caso di utilizzo degli anticorpi monoclonali, la loro somministrazione potrà avvenire a livello ospedaliero (per gli anticorpi monoclonali ad infusione). Il primo importante passaggio da operare è che **la somministrazione del farmaco avvenga rapidamente:** come noto, le terapie hanno dimostrato efficacia nel ridurre le ospedalizzazioni e la prognosi sfavorevole della malattia nei primi 10 giorni dall'esposizione al virus; pertanto, **il trattamento deve iniziare non più tardi di 3-5 giorni dalla presa in carico del paziente, considerati i 2-3 giorni già intercorsi dall'esposizione e la refertazione del tampone molecolare naso-faringeo.** Il secondo requisito operativo nel caso della somministrazione per infusione è che la struttura designata abbia **le strutture necessarie per somministrare le terapie** (lettini o poltrone infusionali a disposizione per il trattamento e il periodo di osservazione post infusione di circa un'ora) con un percorso COVID19 dedicato.

4. coordinamento con la farmacia ospedaliera

I tempi ridotti, dalla presa in carico del paziente alla somministrazione del trattamento, richiedono uno stretto coordinamento dei Prescrittori con il Farmacista ospedaliero il quale, nell'ottica di un corretto flusso operativo, procederà all'allestimento dell'anticorpo monoclonale, dopo aver verificato il corretto inserimento della terapia sul Registro di Monitoraggio AIFA e la scheda di prescrizione per l'allestimento galenico, secondo le procedure riprese dalla scheda tecnica di prodotto e dalle Istruzioni Operative SIFO-SIFAP pubblicate al link: <https://www.sifoweb.it/sifo-covid-19-link.html>, nel caso di anticorpi con somministrazione infusione; la terapia sarà quindi dispensata allo specialista aziendale degli ambulatori dedicati alla somministrazione e alla sorveglianza, o alle unità speciali di continuità assistenziale (MMG, MCA, specialisti) per procedere all'eventuale somministrazione domiciliare se autorizzata dal protocollo regionale. Per questo motivo sarà importante che il farmacista abbia contezza dei potenziali pazienti prossimi al trattamento e quindi del corretto approvvigionamento, al fine di evitare ritardi nella somministrazione al paziente. Nel caso in cui la somministrazione domiciliare sia autorizzata dal protocollo regionale sarà inoltre necessario assicurarsi l'adeguata fornitura del kit per la somministrazione e per la gestione delle eventuali reazioni avverse, e la definizione di un protocollo per la sede dell'infusione, per il tempo di osservazione da parte del MMG, per la definizione di criteri di valutazione (red flag) nelle ore successive, al fine di garantire un corretto monitoraggio domiciliare.



SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



5. programmazione della somministrazione e lascia passare per trasferimento autonomo

Una volta definito da parte dello specialista responsabile il percorso di cura più idoneo sarà altrettanto determinante definire un protocollo per lo spostamento del paziente.

Nel caso in cui il paziente fragile sia asintomatico e, nonostante la condizione di fragilità, abbia autonomia, infatti, dovrebbe poter accedere alla struttura e alla cura in modo autonomo con un mezzo proprio, nonostante le misure di isolamento, imposte dal protocollo per il controllo della diffusione del virus stabilite a livello nazionale e declinate sui territori. Questa condizione permetterebbe di alleggerire l'utilizzo dei mezzi di trasporto sanitario (ambulanza, auto medica...).

Il gruppo di lavoro su questo punto auspica la realizzazione di un apposito “lascia passare” rilasciato congiuntamente alla programmazione della terapia, per svolgere l'attività di cura presso la struttura designata e spostarsi dal domicilio con mezzo proprio. Qualora il paziente sia pauci-sintomatico o sintomatico sarà invece necessario prevedere opzioni di trasporto alternativo.

6. follow-up domiciliare post-terapia e fino alla guarigione

Il flusso operativo termina con la fase di follow-up del paziente. Ricevuta la terapia il **paziente verrà seguito sugli sviluppi della malattia giornalmente per i primi 5 giorni e ogni 5 giorni fino a successivo tampone di controllo per la verifica di avvenuta guarigione.** Il monitoraggio giornaliero nei primi 5 giorni seguirà in particolare i criteri della vigile attesa, con misurazione periodica della saturazione di ossigeno con pulsossimetria, Modified Early Warning Score misurazione della temperatura corporea, e di nutrizione e idratazione appropriate, in accorto alla Circolare Ministeriale sulla Gestione del paziente domiciliare, del 30 novembre 2020.

Al termine della terapia e del controllo in acuto di eventuali reazioni all'infusione, lo specialista dovrà riferire al MMG gli aspetti necessari per un'adeguata sorveglianza del paziente e la definizione di eventuali condizioni da riferire prontamente; il MMG dovrà mantenere “la vigile attesa” e programmare il tampone di controllo come previsto dagli attuali protocolli di monitoraggio. Qualora il paziente abbia delle malattie croniche respiratorie o cardiovascolari in particolare a guarigione avvenuta, ovvero al raggiungimento del tampone negativo o dopo 21 giorni dal primo tampone positivo, **sarà necessario prevedere un monitoraggio di eventuali sequele.** Su questo fronte l'alleanza terapeutica che si è creata nella prima fase di trattamento potrà essere allargata ai colleghi del centro di cura che potranno meglio seguire queste eventualità, che si auspica saranno limitate dall'efficacia terapeutica della terapia monoclonale utilizzata.

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



2.5 L'impegno delle istituzioni

contributo della Prof.ssa Angela Ianaro in rappresentanza della XII COMMISSIONE della Camera dei deputati della Repubblica)

Un nuovo modello di sanità richiede la sinergia di tutti gli attori impegnati nel garantire la salute dei cittadini, assicurare cure con standard elevati e della medesima qualità su tutto il territorio nazionale, e beneficiare delle innovazioni per garantire meglio appropriatezza e assistenza. **La politica, nella veste delle Istituzioni, ha il precipuo compito di definire le necessarie premesse di carattere organizzativo, gestionale, nonché infrastrutturale, per costruire nuovi modelli di presa in carico dei pazienti a livello territoriale, in particolare di quelli fragili e cronici.**

La pandemia da Covid-19 ha fatto prepotentemente emergere la necessità di ripensare il nostro Sistema Sanitario, di trasformare quanto accaduto in una nuova opportunità per la medicina, e progettare una ripartenza in cui la sanità deve avere un ruolo centrale. **Si è reso evidente quanto siano divenuti imprescindibili l'utilizzo delle tecnologie digitali e la messa a punto di nuovi modelli organizzativi, segnati dalla necessaria integrazione, interprofessionale, tra la medicina territoriale e i centri specialistici, per realizzare una nuova strategia assistenziale ideale per appropriatezza, efficienza ed efficacia.**

Oggi, l'evoluzione della diffusione della pandemia da Covid-19 ha imposto una sempre più approfondita riflessione sulle strategie da utilizzare e, con il progredire delle conoscenze sull'infezione da Sars-CoV-2, la necessità di allineare queste al decorso della malattia e alle possibilità terapeutiche. Grazie ad una capillare presenza nel territorio e alla conseguente conoscenza diretta della popolazione assistita, **la medicina territoriale ricopre un ruolo cruciale nell'ambito della gestione assistenziale degli affetti da COVID19.**

Nel rapporto del 25 maggio 2020 [Rapporto ISS COVID-19 • n. 35/2020], l'Istituto Superiore di Sanità evidenzia come la pandemia abbia messo in luce le oggettive difficoltà del rapporto tra MMG e Sistema Sanitario Nazionale, con enormi differenze tra le realtà regionali quanto ai parametri di pianificazione degli interventi di contenimento e controllo dell'emergenza. Al tempo stesso, il rapporto pone l'accento su quanto la situazione attuale abbia conferito un'indiscutibile rilevanza all'attività di sanità pubblica che il MMG svolge nella comunità, per la peculiare ed insostituibile conoscenza dei suoi assistiti e del loro stato di salute. Il rapporto definisce il MMG come "il primo mattone di qualsiasi sistema di sorveglianza della salute, in quanto custode delle informazioni sulla salute dei cittadini e in costante rapporto con la rete dei servizi ospedalieri e di sanità pubblica delle Aziende Sanitarie Locali (ASL)".

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



L'articolo 1 del Decreto Rilancio [Decreto legge n. 34 del 19 maggio 2020, convertito dalla L. n. 77 del 2020] ha destinato all'assistenza territoriale, complessivamente, 1,256 milioni di euro, risorse che le regioni e le province autonome utilizzano predisponendo specifici piani di potenziamento e riorganizzazione della rete assistenziale territoriale con le seguenti finalità: implementare e rafforzare un solido sistema di accertamento diagnostico, monitoraggio e sorveglianza della circolazione di Sars-CoV-2, dei casi confermati e dei loro contatti; intercettare tempestivamente eventuali focolai di trasmissione del virus; assicurare una presa in carico precoce dei pazienti contagiati, dei pazienti in isolamento domiciliare obbligatorio, dimessi o paucisintomatoci non ricoverati e dei pazienti in isolamento fiduciario. **Come espresso nella circolare diffusa dal Ministero della Salute, il 26 aprile 2021** [Circolare Ministero Salute 26 aprile 2021], che illustra le modalità di gestione domiciliare del paziente affetto da Covid-19 da parte del MMG e del Pediatra di libera scelta (PLS), lo studio dei meccanismi fisiopatogenetici ed immunitari implicati, nonché l'evidenziarsi della molteplicità delle manifestazioni cliniche hanno progressivamente reso possibile la comprensione della complessità dell'infezione da Sars-CoV-2. Confermata la necessità di una sorveglianza clinica attiva, di un costante monitoraggio dei parametri vitali e delle condizioni cliniche del paziente, **la circolare evidenzia la necessità di un coordinamento continuativo, chiaro ed efficace tra i MMG e i PLS, da una parte, e i centri specialistici, dall'altra, nelle ipotesi in cui, per i pazienti a rischio di progressione di malattia, si configuri la possibilità di trattamento precoce con anticorpi monoclonali da parte delle strutture abilitate alla prescrizione.** Diventa, pertanto, imprescindibile il rafforzamento della cooperazione funzionale tra territorio ed ospedale, il bisogno di una vera e propria alleanza tra il medico di comunità e i centri specialistici per realizzare, ed istituzionalizzare, un approccio multidisciplinare che consenta una gestione efficace e tempestiva dei pazienti più vulnerabili, una rete integrata che metta al centro la persona.

Nelle dichiarate volontà del Governo, "prossimità, innovazione e formazione" sono alcuni dei temi principali che guideranno la grande stagione di investimenti che attende la nostra sanità pubblica nei prossimi anni. La pandemia ha rappresentato un'opportunità per abilitare nuove forme di assistenza e garantire la continuità delle cure attraverso l'attivazione degli strumenti di sanità digitale. Tramite l'informatizzazione dei processi clinici e assistenziali, con l'utilizzo del Fascicolo Sanitario Elettronico, possiamo delineare il necessario approccio integrato alla cura del paziente, ottimizzando risorse e servizi disponibili e assicurando maggiore sostenibilità del sistema. Dobbiamo essere in grado di fronteggiare il futuro fabbisogno di cure, in termini di prossimità tra medico e paziente, e rendere i cittadini parte attiva di una nuova cultura della salute. Occorre uno slancio collettivo di tutti gli attori chiamati al governo della salute e le Istituzioni devono agire adottando scelte consapevoli per anticipare i nuovi bisogni di cura.

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



2.6 Aspettative e necessità del paziente. Il punto di vista dell'associazione Cittadinanzattiva

Cittadinanzattiva è un'organizzazione, fondata nel 1978, che promuove l'attivismo dei cittadini per la tutela dei diritti, la cura dei beni comuni, il sostegno alle persone in condizioni di debolezza; tra le attività coordinate da Cittadinanzattiva nel 1996 è stato istituito il Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC), una rete che rappresenta un esempio di alleanza trasversale di circa 110 tra Associazioni e Federazioni di persone affette da patologie croniche e rare, per la tutela dei propri diritti. I dati relativi alla cronicità in Italia (Dati ISTAT – Indagine “Aspetti della vita quotidiana”, 2017), rendono evidente che in un contesto come quello della pandemia la cronicità debba essere considerata tra le priorità nella gestione dei pazienti: la cronicità, infatti, riguarda 24 milioni di persone, il 40% della popolazione totale, la metà della quale presenta co-morbilità, con una incidenza maggiore sulle donne, in costante aumento.

Grazie alla collaborazione tra Cittadinanzattiva e la rete CnAMC si è pensato quindi di realizzare il XVIII Rapporto nazionale di Cittadinanzattiva sulle politiche della cronicità, “Isolati ma non soli: la risposta alla pandemia nel racconto delle associazioni”. In questo rapporto è stato chiesto alle Associazioni di raccontare **la loro esperienza nella gestione delle cronicità durante la pandemia** attraverso un racconto. Il rapporto che ne è risultato restituisce il vissuto di chi, con una patologia cronica o rara, è stato “più isolato” di altri; sono emersi in modo evidente i problemi che le persone fragili, con una o più patologie croniche o rare, hanno incontrato nel rapporto con il servizio sanitario totalmente e “eroicamente” concentrato nell'arginare l'epidemia, e nel contempo sono stati evidenziati i limiti che preesistevano all'emergenza, nell'ambito dell'accesso ai servizi sociosanitari. Per quanto riguarda le principali criticità segnalate, **più di due pazienti su cinque raccontano di visite, esami o interventi cancellati; più di uno su tre ha avuto difficoltà a restare in contatto con gli specialisti e i centri di riferimento per la propria patologia; più di uno su dieci non aveva a disposizione i dispositivi di protezione individuale o non ha trovato i farmaci di cui aveva necessità perché, molto spesso, utilizzati per i pazienti covid.** Alle difficoltà “pratiche” si sono aggiunti i **disagi psicologici**, segnalati da quasi tre cittadini su cinque: incertezza, paura, ansia, tristezza, senso di solitudine, angoscia, fatica, confusione. Sono questi gli effetti che la pandemia ha scatenato sui pazienti con malattie croniche e rare, a partire dal lockdown e con conseguenze ben visibili ancora oggi.

Le Associazioni, dopo un primo momento di indeterminazione e preoccupazione, hanno provato a dare delle risposte ai nuovi bisogni di salute a seguito dell'emergenza sanitaria, fornendo delle risposte pratiche e immediate ai pazienti. **Oltre l'85% delle associazioni ha potenziato le attività** per restare in contatto e sostenere, nelle modalità ed ambiti più vari, i propri associati: il 70% ha incrementato i canali di comunicazione verso i propri associati, il 50% ha attivato servizi di sostegno psicologico, il 38% servizi di socializzazione come laboratori, videochat di gruppo, raccolta di testimonianze, giochi, supporto sociale ed educativo, quasi il 15% ha organizzato videolezioni di attività motoria e circa il 9% ha attivato anche un servizio di assistenza legale e lavorativa. **Una associazione su tre ha stretto collaborazioni con professionisti sanitari per ottenere informazioni e consulenze online per i propri pazienti, ma anche con altre realtà associative per realizzare campagne di informazione e fare pressione sulle istituzioni.**

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Questo stretto legame tra associazioni e pazienti ha permesso di rilevare i bisogni e le necessità dei pazienti; per una migliore presa in carico e gestione del paziente fragile le misure da mettere in atto sono tante ma sicuramente è possibile partire da ciò che ha funzionato, come **le risorse tecnologiche** che sono state implementate in questo periodo al fine di supportare e promuovere la continuità delle cure, che ha contrastato un trend che nel 2019 vedeva ancora il 27,5% delle associazioni alle prese con le file agli sportelli per le richieste di esami e le visite di controllo necessari. (Rapporto Cnamc Regione che vai, cura che trovi). Esempi virtuosi sono l'implementazione del fascicolo elettronico e la semplificazione di accesso, l'accesso a servizi di telemedicina, accesso a controlli e consulti, e un investimento di piattaforme informatiche omogenee tra ospedali e presidi di uno stesso territorio, la messa in rete delle farmacie con gli altri attori che tutelano la salute pubblica, allo scopo di favorire le sinergie in particolare nei territori con servizi rarefatti. **L'innovazione tecnologica può sicuramente aiutare a semplificare la burocrazia a vantaggio di un maggior tempo per la relazione:** è evidente la necessità di recuperare la qualità della relazione fra paziente e operatori sanitari, proprio in virtù del ruolo attivo che il paziente deve avere nel partecipare al suo percorso di cura. In seconda battuta è necessario **supportare le conoscenze sulla fragilità clinica e che le Istituzioni sanitarie aumentino l'attenzione su questi pazienti poiché un'appropriata e precoce presa in carico del paziente fragile può portare alla riduzione delle ospedalizzazioni o dei tempi di degenza**, potenziando la continuità ospedale – territorio e ottimizzando così l'utilizzo delle risorse economiche ed organizzative e, in molti casi, può arrivare a garantire ai pazienti fragili una maggior sopravvivenza in assenza di disabilità, con un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. **Questo elemento viene senz'altro colto da questo documento di consenso; pertanto, Cittadinanzattiva ritiene che debba essere reso operativo nel più breve tempo possibile.**

Il primo obiettivo a livello nazionale, infatti, dovrà essere quello di lavorare in sinergia: tutti gli attori del SSN, personale sanitario, cittadini, pazienti e Istituzioni, devono applicare modelli organizzativi fondati sullo scambio di informazioni; è necessario, infatti, ricostruire il rapporto di fiducia tra medico e paziente, rapporto basato sullo scambio reciproco di informazioni, comunicazione e ascolto. Il Rapporto Cnamc del 2019, a proposito della presa in carico del paziente cronico e raro, segnalava come fattori di criticità la mancanza di integrazione tra assistenza primaria e specialistica, la mancanza di continuità assistenziale nel passaggio da ospedale a territorio, la mancanza di personalizzazione delle cure, il mancato potenziamento delle cure domiciliari con la conseguente riduzione dei ricoveri ospedalieri. Alcuni modelli di assistenza che si stanno concretizzando in questa fase dimostrano **che è possibile e auspicabile spostare diverse prestazioni dall'ospedale (day hospital o ambulatori) al domicilio del paziente o verso i distretti sanitari, attraverso il forte coinvolgimento di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. È importante, quindi, pianificare percorsi e procedure ad hoc con riferimento ai pazienti con diverse forme di fragilità, e per i loro familiari o caregiver, come questo documento di consenso suggerisce.** Anche fuori dall'emergenza di questi mesi, quindi, la condizione della sanità pubblica e la sua riforma devono essere affrontate in un'ottica di protagonismo delle comunità e di sinergia tra istituzioni, operatori sanitari e cittadini. Questo documento rappresenta un esempio virtuoso degli sforzi organizzativi che occorre introdurre e rendere operativi a livello routinario fuori da un contesto emergenziale.

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition

3. CONCLUSIONI

Prof. Andreoni per conto di SIMIT:

Ad oggi gli anticorpi monoclonali rappresentano di fatto l'unico vero trattamento terapeutico, diretto ed efficace contro il SARS-CoV-2. Se i vaccini possono aiutare ad arginare la progressione della pandemia, dobbiamo ricordare che il virus continuerà a stare tra noi, a infettare le persone e soprattutto infetterà soggetti fragili, quelli maggiormente a rischio di un'evoluzione sfavorevole della malattia. L'arma degli anticorpi monoclonali ci permetterà di confrontarci con grande forza con il prosieguo della pandemia. **Gli anticorpi monoclonali devono essere somministrati precocemente, per questo dovremo avere il supporto determinante dei Medici di Medicina Generale per utilizzare al meglio e il più rapidamente possibile quest'arma fondamentale ed estremamente efficace.** L'emergenza delle varianti rende un ulteriore problema all'interno dell'uso dei monoclonali, perché queste potrebbero presentare resistenza agli anticorpi stessi. Non è il caso della cosiddetta variante Delta (B. 1.617.1), per la quale gli studi conclusi sinora dimostrano efficacia degli anticorpi che stiamo utilizzando. **Il grande vantaggio di questa nuova strategia terapeutica è che possiamo modificarli e scegliere quelli più attivi nelle varianti che man mano si andranno a generare. Quindi potremo fare una terapia individualizzata, con un anticorpo monoclonale diretto non solo contro una specifica variante, ma anche su misura del singolo paziente.**

Dott. Lora Aprile per conto di SIMG:

La pandemia ha posto davanti potenzialità e fragilità del nostro sistema sanitario. A fronte di un'iniziale impreparazione sono state attuate risposte d'urgenza che però adesso devono rientrare in un sistema di regime. Su questo frangente la medicina del territorio, negli anni sempre più sottostimata e sottofinanziata, può essere una grandissima risorsa per assicurare appropriatezza e sostenibilità di alcune strategie di cura. Le nuove terapie monoclonali e antivirali, infatti, fanno emergere in prima battuta la necessità di **un'appropriatezza prescrittiva**, e di individuare i pazienti che possono concretamente giovare del trattamento evitando un eccessivo aggravio di costi; questo approccio avrà poi come beneficio derivato quello di **garantire una maggiore sostenibilità**, in quanto si ottiene una maggiore ottimizzazione delle risorse; infine, si può raggiungere una **maggiore equità di trattamento dei pazienti**. Il MMG ha ruolo e strutture atte a poter garantire questo processo attraverso strumenti informatici e una conoscenza capillare dei propri assistiti: in questo documento sono stati presentati strumenti quali la Health Search Frailty Index e il Vulnerability Index che permettono in modo molto veloce di identificare i pazienti fragili, verificare i criteri di eleggibilità al trattamento, avviare un sistema di fast track per la gestione dei pazienti e gestire nel caso ce ne sia la possibilità la cura domiciliare. Si può quindi concretamente passare dalla medicina di "vigile attesa" alla "medicina di iniziativa". Per rendere concreto questo passaggio si sottolinea la necessità di **una condivisione a livello istituzionale e successivamente una presa d'atto effettiva a livello nazionale** che possa permettere di individuare gli attori che direttamente potranno rendere operativo questo percorso terapeutico delineato in questo documento. Inoltre, **occorre incentivare e strutturare maggiore formazione di infermieri e MMG sull'uso e l'applicazione di queste terapie.**



SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Prof. Manfellotto per conto di FADOI:

Il malato complesso, fragile e sempre più affetto da multimorbilità, richiede una gestione globale e multidisciplinare dei suoi problemi di salute, superando la medicina parcellizzata, che è il rovescio della medaglia dell'approccio super-specialistico. La cura dei pazienti complessi non può limitarsi a seguire le sia pur indispensabili raccomandazioni e linee guida, ma deve basarsi su percorsi clinici personalizzati, capaci di migliorare la qualità di vita del malato, affrontando le criticità e prevenendo l'insorgenza di complicanze e disabilità. **Per farlo occorre un approccio multidisciplinare, che superi gli steccati tra le diverse specialità ed anche fra diverse articolazioni del SSN.** Il documento procede in questa direzione, ponendo l'accento proprio su un flusso operativo snello e funzionale tra le diverse figure mediche che possono incontrare il bisogno dei pazienti.

Dott. Cavaliere per conto di SIFO:

Oltre alle considerazioni già ampiamente articolate dai colleghi medici la Società Italiana dei Farmacisti ospedalieri pone l'attenzione sulla necessità di determinate regionali che identifichino le strutture dedicate alla somministrazione in sicurezza e elaborino le procedure operative per il corretto allestimento e erogazione delle terapie, in particolare le terapie monoclonali, in attesa delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci stessi. Attualmente le figure coinvolte nell'individuazione del paziente sono molteplici: i pazienti infatti vengono intercettati presso il pronto soccorso, gli ambulatori del territorio, le unità covid, i reparti di medicina interna; occorre quindi che ci sia un protocollo e una diffusione di questo a livello capillare affinché vengano garantiti i requisiti di appropriatezza e sostenibilità delle cure.

Prof.ssa Angela Iano per conto della XII COMMISSIONE della Camera dei deputati della Repubblica

Come la storia ci insegna, dietro una crisi si cela sempre un'opportunità di cambiamento. Quando la crisi irrompe, mette a nudo la vulnerabilità e la fragilità dei sistemi esistenti, determina lo sgretolarsi di ciò che ci appariva solido e inattaccabile. Essa può, però, segnare un punto di svolta ed inaugurare un nuovo ordine, in cui forze diverse agiscono in comune per superare il paradigma esistente ed edificare uno nuovo.Cogliere le opportunità che una crisi rappresenta è una grande sfida, una sfida che va affrontata imparando dall'esperienza vissuta, mettendo in atto strategie nuove, con tutte le risorse a disposizione, e pensando non soltanto all'oggi, al nostro presente, ma al futuro e a quello che verrà. L'emergenza del COVID19 ci ha insegnato che situazioni come quella attuale si risolvono grazie al dialogo e ad un confronto ampio e costruttivo tra le Istituzioni, il mondo scientifico, i cittadini e i pazienti, per dar vita ad azioni realmente efficaci in termini di tutela della salute pubblica. **Per riorganizzare, e rendere sostenibile, il nostro Sistema Sanitario nazionale dobbiamo partire dalla valorizzazione delle esperienze in atto e giungere all'impellente integrazione tra assistenza primaria e assistenza specialistica, come il presente documento propone.** Quest'ultimo, infatti, testimonia la volontà degli attori coinvolti di creare le condizioni e i processi necessari affinché si proceda con una rapida accelerazione, e con una effettiva realizzazione, del miglior percorso di accesso alle cure per il paziente fragile affetto da Sars-CoV-2. **Il mio auspicio è che questo manifesto trovi concreta e operativa applicazione per una appropriata gestione dei più fragili, non lasciando indietro nessuno.**

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Dott.ssa Nicoletti per conto di Cittadinanzattiva:

Il mutuo sostegno da parte dei cittadini ha permesso durante le prime fasi pandemiche di ottemperare a diverse esigenze, informative e di assistenza che nell'urgenza sono state tralasciate dalla medicina del territorio per far fronte ad una vera e propria emergenza. Tuttavia, d'ora in avanti sarà necessario un ulteriore sforzo: il cittadino, costantemente sollecitato da diverse fonti di informazione, ha necessità di **ricreare un rapporto di fiducia con la classe medica e avere informazioni chiare e semplici**. La maggiore trasparenza nell'ambito delle nuove terapie e dei vaccini, infatti, avrà chiare ripercussioni non solo in termini di recupero del legame medico-paziente ma anche di maggiore aderenza e rispetto delle linee di condotta che ancora per diverso tempo tutti saremo chiamati a rispettare. Sarà quindi importante prevedere **momenti informativi strutturati per i cittadini, ma anche incentivare e ottimizzare le *best practice* che sono state attivate in emergenza** ma che hanno permesso di accelerare alcuni processi (un es. per tutti, quello della prenotazione delle visite on line). **Cittadinanzattiva appoggia questo documento in quanto manifestazione dell'impegno della classe medica di creare procedure e processi che facilitino l'accesso alle cure da parte del paziente.**

Aknowledgment

Il progetto è stato realizzato e coordinato dall'agenzia di comunicazione **BOLD/AD srl**, grazie al contributo non condizionante di GlaxoSmithKlyne spa. Il documento è stato realizzato con il supporto editoriale di **PopMED snc**, società specializzata nel medical writing.

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



Bibliografia preliminare

- Singh SP et al., Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. J Med Virol. 2021;93(1):275-299
- Ministero salute, dichiarazione pandemia dell'OMS: disponibile al link (scaricato il 19 agosto 2021) <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4209>
- Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale. Roma: Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità; 2020
- Bavaro DF et al., Peculiar clinical presentation of COVID-19 and predictors of mortality in the elderly: A multicentre retrospective cohort study International Journal of Infectious Diseases. 2021; 105: 709–715
- Gilad V, Masoero G, Treatment of COVID-19 Patients in Italy: A Physician's Experience and Insights. Rambam Maimonides Med J. 2020;11(3):e0028.
- Galluccio F et al., Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. Clin Rheumatol. 2020;39(7):2077-2084.
- Gavriatopoulou M et al., Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. Clinical and Experimental Medicine. 2020;
- Young B et al., The place for remdesivir in COVID-19 treatment. www.thelancet.com/infection Vol 21 January 2021
- Hurt AC, Wheatley AK, Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. Viruses. 2021; 13: 628.
- Cortegiani A et al., Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review Pulmonology. 2021;27(1):52-66
- AIFA: autorizzazione anticorpi monoclonali (scaricato il 19 agosto 2021) <https://www.aifa.gov.it/-/modifiche-registro-anticorpi-monoclonali-covid-19>
- Corti D et al., Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. Cell. 2021; 184: 3086-3108
- Hewitt J et al., The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. Lancet Public Health 2020; 5: e444–51
- Pranata R et al., Clinical frailty scale and mortality in COVID-19: A systematic review and dose-response meta-analysis. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2021; 93:104324
- Searle SD, Rockwood K, Does determining the degree of frailty help pandemic decision-making when resources are scarce?. www.thelancet.com/healthy-longevity

SARS-COV2:

diagnosi precoce
e migliore accesso
alle cure
per i pazienti fragili:
il perchè
di una coalition



- Maltese G et al., Frailty and COVID-19: A Systematic Scoping Review. J. Clin. Med. 2020; 9:2106
- Church S et al., A scoping review of the Clinical Frailty Scale. BMC Geriatrics. 2020; 20:393
- Epicentro, ISS, Il ruolo delle patologie croniche pregresse nella prognosi dei pazienti COVID-19 (scaricato il 19 agosto 2021) <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-flussi-dati-confronto-patologie-croniche-pregresse>
- Vetrano D.L., Karolinska Institute-Stoccolma. Congresso Nazionale Italia Longeva, Roma 1-2- Dicembre 2020
- Linee guida per la gestione delle multimorbidità e polifarmacoterapia. Disponibile su https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG-314-SIGG-multimorbilita%CC%80-e-polifarmacoterapia_rev2.pdf
- Linee di indirizzo infermiere di famiglia/comunità ex L. 17 luglio 2020, n. 77” della Conferenza delle Regioni del 10/09/2020 Disponibile su <http://www.regioni.it/newsletter/n-3909/del-17-09-2020/infermiere-di-famiglia-e-di-comunita-linee-di-indirizzo-21653/>
- Sviluppo e validazione di un Vulnerability Index (VI) del paziente con Sars-CoV-2 nel setting delle cure primarie. Report finale www.healthsearch.it
- Jahanshahlua L, Rezaei N, Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020; 129: 110337
- Ledford H, COVID antibody treatments show promise. Nature. 2021; 591: 513
- Chen P et al., SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):229-237
- Weinreich DM et al., REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(3):229-237
- Rapporto ISS COVID-19 • n. 35/2020 “Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione”, 25 maggio 2020
- Decreto legge n. 34 del 19 maggio 2020, convertito dalla L. n. 77 del 2020
- Circolare Ministero Salute 26 aprile 2021 - Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, aggiornata al 26 aprile 2021