

Trattamento del paziente domiciliare

Stefano Celotto¹, Erik Lagolio², Aurelio Sessa³

SIMG ¹ Udine, ² Savona, ³ Varese

Background

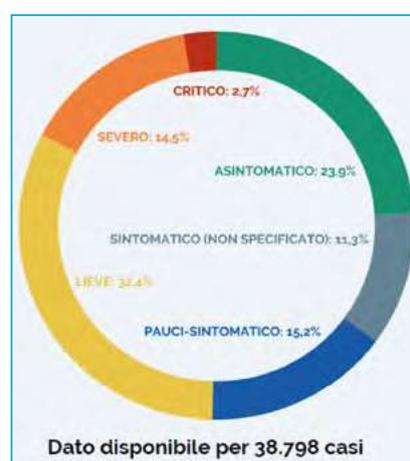
La Medicina di Famiglia ha sviluppato un ruolo fondamentale nella gestione del paziente con COVID-19 durante questa emergenza. La maggioranza dei pazienti con diagnosi di COVID-19 infatti è stata gestita dalla medicina territoriale e i pazienti sono stati mantenuti a domicilio e sottoposti a sorveglianza da parte dei medici di medicina generale (MMG), anche in collaborazione con i Dipartimenti di Prevenzione e le USCA.

La decisione di avviare una terapia a domicilio, pertanto, ricade sul MMG o il Medico di Continuità Assistenziale, proprio perché seguono tutti i pazienti individuati come positivi al SARS-CoV-2 durante la loro malattia o fino al loro aggravamento e la presa in carico da parte del sistema ospedaliero.

I dati clinici attualmente a disposizione dimostrano, infatti, che la maggior parte dei pazienti che si infettano con il virus SARS-CoV-2 guarisce dalla malattia senza alcun trattamento specifico ma solo con farmaci sintomatici. Solo una minoranza delle persone infette può aggravarsi al punto da presentare una sintomatologia più severa tale da necessitare un controllo clinico più intensivo e il riscontro di indagini diagnostiche di laboratorio o di imaging (Fig. 1). Sono relativamente pochi i casi in

FIGURA 1.

Dati clinici di pazienti COVID-19 (ISS Roma, 13 maggio 2020).



cui il paziente può presentare una situazione critica tale da rendere necessario un ricovero presso un reparto ospedaliero o in una terapia intensiva. La mortalità aumenta con l'aumentare dell'età e con l'aumentare delle comorbidità presenti nella popolazione.

Il risk assessment

La decisione di gestire a domicilio un paziente con sospetta o confermata infezione da SARS-CoV-2 deve basarsi su un

attento Risk Assessment, ossia sulla valutazione delle probabilità di complicanze gravi o decesso del paziente, e sulla presenza di un contesto ambientale idoneo.

La sintomatologia del paziente deve essere di gravità lieve (febbre non elevata, tosse, malessere generale, rinorrea, mal di gola; assenza di segni di instabilità quali dispnea o segni di insufficienza respiratoria, espettorazione abbondante, emottisi, stato confusionale o letargia, ipotensione arteriosa, sintomi gastro-intestinali importanti) e non vi devono essere patologie croniche sottostanti non sufficientemente controllate (malattie cardiovascolari, BPCO, insufficienza renale, diabete, neoplasie in trattamento). Il fattore età gioca un ruolo determinante considerando l'incremento sostanziale del tasso di mortalità nei pazienti con più di 70 anni (Fig. 2). Soprattutto nel paziente anziano è fondamentale l'esistenza di un nucleo familiare disponibile a garantire l'assistenza rispettando le norme per una efficace prevenzione del contagio. Va inoltre considerato se convivano con il paziente persone ad aumentato rischio di complicanze come ad esempio grandi anziani clinicamente fragili, donne in gravidanza, persone immunocompromesse o portatrici di patologie croniche in stadio avanzato.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Celotto S, Lagolio E, Sessa A. Trattamento del paziente domiciliare. Rivista SIMG 2020;27(2):40-44.

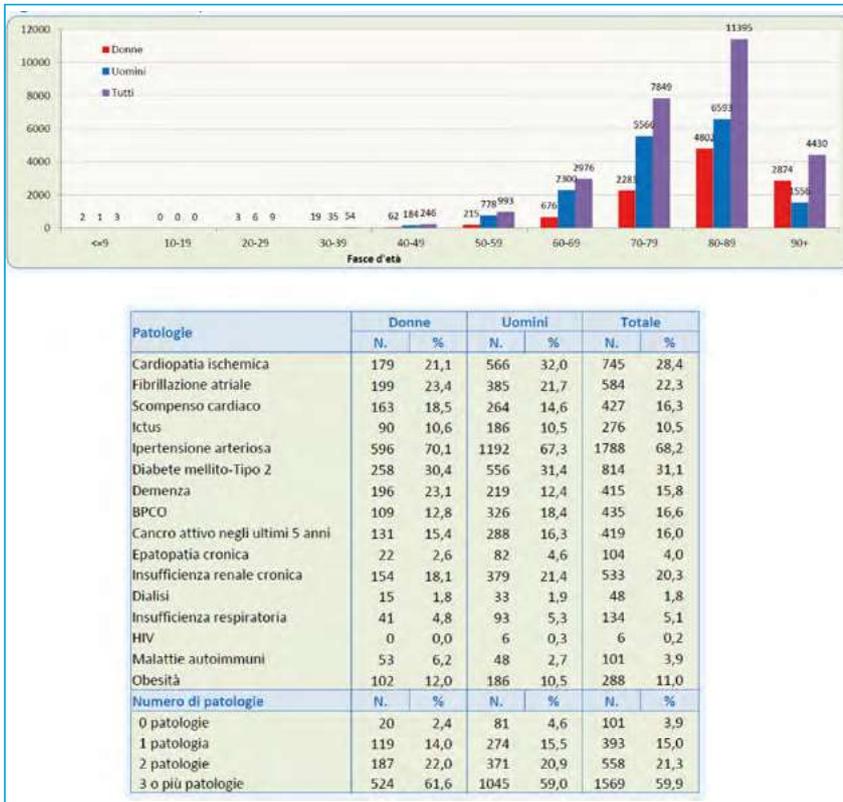
© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 2.
Dati di popolazione dei decessi da COVID-19 (ISS Roma, 7 maggio 2020).



Il trattamento

L'approccio terapeutico al paziente con COVID-19 è in rapida evoluzione. Il particolare stato di emergenza ha determinato che nella pratica clinica alcuni farmaci siano stati utilizzati al di fuori di sperimentazioni cliniche, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per il COVID-19, sulla base di evidenze scientifiche spesso piuttosto limitate.

Qui di seguito sono riportate informazioni scientifiche relative all'utilizzo di farmaci specifici per il COVID-19 e di fornire al MMG una panoramica delle evidenze che sottendono l'impiego di tali farmaci in modo tale da orientare un'eventuale prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente.

Si consiglia di valutare caso per caso l'opportunità dell'inizio di una terapia domiciliare, di avere cautela nei confronti di terapie senza una forte evidenza di efficacia, e

di considerare che le evidenze disponibili sono attualmente limitate e in costante evoluzione.

Idrossiclorochina e cloroquina

Idrossiclorochina (HCQ) e cloroquina (CQ) sono immunomodulatori ampiamente usati in campo reumatologico e antiparassitario. Il loro impiego è diventato prassi in seguito ad alcuni studi che ne hanno evidenziato una efficacia antivirale (rilevata in vitro), a una consensus di esperti che ne proponeva l'uso e a una comunicazione che dichiarava l'efficacia del trattamento rispetto a placebo in una serie di trial clinici in svolgimento in Cina ¹.

Tuttavia, nessuno di questi trial è stato a oggi completato né pubblicato, rendendo impossibile valutare la qualità degli studi né il reale impatto di HCQ sulla malattia. Una revisione sistematica della letteratura ² ha individuato due studi in cui si evi-

denza un possibile beneficio nella riduzione del numero di giorni di febbre e tosse, oltre che un numero inferiore di pazienti trattati con HCQ che hanno poi sviluppato interessamento polmonare rispetto ai controlli, ma nessuna differenza nei numeri di morti o di coloro che sono andati incontro a un peggioramento clinico della malattia. In una ulteriore revisione sistematica è stato sottolineato che le evidenze in merito al loro utilizzo per COVID-19 sono scarse e i pochi studi di intervento disponibili sono di scarsa qualità ³. D'altra parte, uno studio osservazionale effettuato su 1776 pazienti ospedalizzati ha mostrato che la somministrazione di HCQ non varia la prognosi in termini di necessità di ricorrere alla ventilazione assistita o di morte ⁴. Un ulteriore recente studio randomizzato controllato contro placebo pubblicato sul NEJM ha mostrato come HCQ non preven- ga lo sviluppo di una COVID-19 se utilizzata come terapia profilattica post-esposizione, aumentando invece l'incidenza di effetti collaterali ⁵.

È stato proposto anche l'uso di HCQ in profilassi sulla base di evidenze in vitro, ma al momento gli studi clinici atti a verificare la sua efficacia per tale scopo sono ancora incompleti ⁶ e l'uso profilattico va considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici ⁷.

I recenti risultati hanno recentemente portato AIFA a fare un passo indietro rispetto alla prescrivibilità di HCQ e CQ che al momento possono essere prescritte unicamente nell'ambito di studi clinici ⁸. SIMG e AIFA hanno già da molto tempo sottolineato come HCQ non fosse una molecola priva di rischi e che per una valutazione del suo possibile impatto fosse necessario valutare il rapporto rischio/beneficio, trattandosi di farmaco senza forti evidenze di efficacia e non scevro da effetti collaterali (prolungamento QT, ipoglicemia, insufficienza epatica) ⁷.

Al momento, anche alla luce degli esiti contrastanti dei trials a oggi conclusi, non è raccomandabile l'avvio della terapia con HCQ nei pazienti con COVID-19. Non consigliabile è la somministrazione in associazione ad antivirali e azitromicina, farmaci corresponsabili dell'allungamento del QT.

Azitromicina

In aggiunta alle note proprietà antibatteriche, i macrolidi hanno proprietà antinfiammatoria e immunomodulante secondo meccanismi ancora non noti. L'utilizzo di azitromicina (AZM) nell'ambito delle infezioni da SARS-CoV-2 trova origine in uno studio di piccole dimensioni, peraltro gravato da importanti bias, che evidenziava una maggiore clearance virale nelle secrezioni nasali in pazienti che assumevano AZM in aggiunta a HCQ⁹, ma la stessa associazione di farmaci si è dimostrata non esente da rischi, in particolare in associazione con HCQ¹⁰. L'aumentato rischio aritmico ha portato AIFA a sottolineare come, a fronte delle incertezze in termini di beneficio, sia fondamentale considerare i potenziali effetti avversi di AZM, in particolare in presenza di fattori di rischio noti o di setting ospedalieri¹¹. Pertanto a oggi non ci sono evidenze sull'efficacia della terapia con AZM specificamente nel COVID-19 sia in monoterapia che in associazione ad altri farmaci, trovando l'utilizzo unicamente nel sospetto di sovrainfezione batterica in atto da patogeni sensibili ai macrolidi e tenendo in considerazione i fattori anamnestici e farmacologici di rischio di allungamento del QT (da cui AZM è gravata) oltre al rischio di aumento dell'antibioticoresistenza. L'uso dell'AZM per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN¹¹.

Antivirali

Diversi antivirali trovano spazio tra le terapie sperimentali per COVID-19 grazie a studi preliminari di efficacia nei confronti di altri coronavirus. I più indagati sono lopinavir/ritonavir (LPV/r), darunavir/cobicistat (DRV/COBI), remdesivir (RDV) e favipiravir (FAVI). Una recente revisione della letteratura mostrerebbe come LPV/r possa ridurre la mortalità se usato precocemente nei pazienti con SARS e MERS¹², ma in pazienti con COVID-19 severa non ha dimostrato alcun beneficio¹³. Per i pazienti di minore

gravità non esistono al momento dati che possano confermare o confutare l'efficacia terapeutica. DRV/COBI ha al momento scarse evidenze a supporto.

LPV/r e DRV/COBI sono soggetti a prescrizione limitativa, off label, da parte dello specialista infettivologo e indicati nelle fasi iniziali della malattia. È sconsigliata l'associazione con HCQ e AZM ed è necessario considerare il rischio di allungamento del QT, la controindicazione in caso di insufficienza epatica grave (Child-Pugh C) e le interazioni farmacologiche^{14,15}.

RDV ha evidenza di beneficio in pazienti ospedalizzati¹⁶, mentre FAVI al momento non ha evidenze a supporto; per entrambi sono in corso trials clinici e non è indicata la terapia in fase precoce e domiciliare.

Eparine a basso peso molecolare

Il razionale dell'utilizzo delle EBPM nel COVID-19 è dato dall'evoluzione clinica della malattia, che in fase avanzata è dominata da una tempesta citochinica, che produce uno stato proinfiammatorio e protrombotico, confermato da livelli elevati di D-Dimero e dal consumo di fattori della coagulazione in un quadro di linfocitopenia emofagocitica. In uno studio cinese, gravato tuttavia da importanti limitazioni, la terapia eparinica porterebbe a una riduzione della mortalità a 28 giorni nei pazienti ricoverati per COVID-19 con valori di D-dimero molto elevato (6 volte i valori normali)¹⁷.

Nella fase iniziale della malattia invece la terapia eparinica è indicata a dosaggio profilattico unicamente per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con mobilità ridotta e allettamento.

Per tale uso clinico, per tutto il periodo dell'immobilità, è indicata l'enoxaparina o biosimilare alla dose di 4.000 UI/die.

Corticosteroidi

L'utilizzo dei corticosteroidi è stato ipotizzato per ridurre l'effetto della cascata citochinica in fase avanzata di malattia. Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili in letteratura mostrano come un uso di corticosteroidi nella fase iniziale potrebbe comportare

un aumento del rischio di progressione di malattia e aumento della necessità di ricovero in Terapia Intensiva¹⁸, mentre l'utilizzo di metilprednisolone potrebbe portare beneficio nelle fasi più avanzate e in corso di ARDS secondaria a COVID-19¹⁹.

Pertanto, al momento non vi sono evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo dei corticosteroidi per COVID-19 se non nel contesto di studi clinici dedicati e in fase avanzata di malattia. I risultati degli studi condotti fino a oggi rendono prudente evitare la loro somministrazione in fase precoce di malattia. Tanto più la loro somministrazione deve essere evitata in forma di aerosol onde evitare la diffusione di droplets che il paziente emette durante l'effettuazione di tale terapia.

Antibiotici

La terapia antibiotica empirica è raccomandata nei pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP) senza diagnosi confermata di COVID-19 mentre non è necessaria nei pazienti con polmonite confermata da COVID-19 tranne che in presenza di sospetta sovra-infezione batterica (a tale scopo nel contesto ospedaliero si è dimostrato utile il dosaggio della procalcitonina). Nel caso si decida di iniziare una terapia antibiotica occorre considerare, sebbene i dati siano limitati, che i patogeni rilevanti nei pazienti con COVID-19 e contestuale polmonite batterica siano gli stessi dei pazienti con CAP e pertanto le raccomandazioni antibiotiche empiriche dovrebbero essere le stesse²⁰.

ACE-inibitori e sartani

Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, la relazione tra assunzione di queste classi di farmaci e una maggiore incidenza dell'infezione grave da SARS-CoV-2 è a oggi solo un'ipotesi da verificare attraverso specifici progetti di ricerca. Al contrario, un recente studio osservazionale ha mostrato come non vi sia un aumento di ricoveri o di mortalità nei pazienti che effettuano terapia antipertensiva con ACE-i o sartani; addirittura tali classi di farmaci sembrano avere effetto protettivo nei confronti di una progressione di malattia nei pazienti affetti da

diabete²¹. Pertanto vi è la raccomandazione di non sostituire o sospendere tali terapie qualora fossero già in atto al momento dell'infezione. Non solo non esistono elementi tali da giustificare la loro sospensione, ma questa potrebbe esporre i pazienti a un grave pericolo in termini di aumento del rischio cardiovascolare e di scompenso delle patologie croniche sottostanti²².

FANS

Non ci sono chiare evidenze scientifiche a supporto degli effetti negativi dell'ibuprofene e di altri FANS sull'evoluzione dell'infezione da COVID-19. D'altra parte, in attesa di studi clinici mirati, per il trattamento della febbre e degli altri sintomi generali da COVID-19 è consigliato l'uso di paracetamolo come prima scelta²³.

Vitamina C

Non ci sono evidenze scientifiche a supporto dell'effetto protettivo di alte dosi di vitamina c nei confronti dell'infezione da COVID-19. Sono attualmente in corso trial clinici, ma al momento nessuno di essi è concluso. È bene, d'altronde, ricordare che dosi eccessive di acido ascorbico (> 2 g/die) possono provocare disturbi gastrici e soprattutto favorire la precipitazione di sali di ossalato nelle vie urinarie aumentando fino a 2 volte il rischio di calcolosi renale²⁴.

Altre terapie

Sono attualmente in corso numerosi trial per verificare l'efficacia di alcune terapie sperimentali. In particolare, l'AIFA ha approvato sperimentazioni con numerosi anticorpi monoclonali (tocilizumab, mavrilimumab, canakimumab, pamrevlumab, sarilumab, emapalumab), sull'inibitore della JAK1/JAK2 baricitinib, su anakinra, su interferone α , sulla colchicina. Queste terapie restano limitate ai trial clinici e riguardano esclusivamente l'ambito ospedaliero. Ulteriori ipotesi terapeutiche (siero iperimmune, ozono-terapia) al momento non hanno sufficienti evidenze per il loro utilizzo al di fuori di trial clinici, limitati ai pazienti ricoverati

Terapia sintomatica

Non sono presenti in letteratura studi che riportino effetti prognostici dei più comuni farmaci utilizzati come terapia sintomatica in COVID-19.

Pertanto, in questo contesto, l'azione non deve essere dissimile da quanto usualmente si prescrive in caso di patologia virale a interessamento respiratorio e gastrointestinale. Nulla osta pertanto all'utilizzo di antipiretici, probiotici, antidiarroeici e sedativi della tosse di comune impiego. Tutte le terapie in corso per le patologie croniche di fondo non devono essere modificate. I pazienti diabetici devono però sospendere la metformina, poiché in condizioni di ipossia, aumenta il rischio di acidosi e quindi di scompenso cardiometabolico e renale.

In tutti i pazienti curati a domicilio con sospetta o confermata infezione da SARS-CoV-2 è fortemente sconsigliata la somministrazione di aerosolterapia in grado di aumentare il rischio di diffusione aerea del virus per nebulizzazione.

Bibliografia

- Gao J, Tian Z, Yang X, et al. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 2020;14:72-3.
- Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and clinical cure in Covid-19 patients treated with hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020 Apr 16. <https://doi.org/10.1002/jmv.25898>
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020, May 7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med* 2020 Jun 3. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- Shah S, Das S, Jain A et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis* 2020

Apr 13. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13842>

- AIFA. Idrossiclorochina nella terapia di pazienti adulti con COVID-19. 29.04.2020.
- AIFA. COVID-19: sospensione d'uso anche per la cloroquina. <https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-sospensione-d-uso-anche-per-la-cloroquina>
- Gautret P, Lager JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents* 2020 Mar 20. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50:384.
- AIFA. Azitromicina nella terapia di pazienti adulti con COVID-19 - 05.05.2020.
- Jiang H, Deng H, Wang Y, et al. The possibility of using Lopinave/Litonawe (LPV/r) as treatment for novel coronavirus 2019-nCoV pneumonia: a quick systematic review based on earlier coronavirus clinical studies. *Zhonghua Jizhen Yixue Zazhi* 2020;29:182-6.
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- AIFA. Lopinavir/ritonavir nella terapia di pazienti adulti con COVID-19 - 02.04.2020.
- AIFA. Darunavir/cobicistat nella terapia di pazienti adulti con COVID-19 - 02.04.2020.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 27. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Yang Z, Liu J, Zhou Y, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020 Apr 10. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062>
- Veronese N, Demurtas J, Yang L, et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: a systematic review of the literature. *Front Med* 2020; 24 April. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170>
- Metlay JP, Waterer GW. Treatment of community-acquired pneumonia during the corona-

- virus disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med* 2020 May 7. <https://doi.org/10.7326/M20-2189>
- ²¹ De Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* May 14, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8)
- ²² SIIA. Terapia farmacologica Antipertensiva e COVID-19: la posizione della SIIA ribadita da Società Scientifiche Europee ed Internazionali. <https://siiia.it/notizie-siiia/farmaci-antipertensivi-e-covid-19-la-posizione-della-siiia-ribadita-da-societa-scientifiche-europee-ed-internazionali/>
- ²³ L'EMA fornisce indicazioni sull'uso degli antinfiammatori non steroidei per COVID-19 - 18 marzo 2020. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.03.18_IT_Comunicazione_EMA_Ibuprofen.pdf/1eb7a327-e922-972e-b4b5-01d1ed643a21
- ²⁴ Thomas LDK, Elinder C, Tiselius H, et al. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med* 2013;173:386-8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2296>