

**34**

**TRATTAMENTO DEL COVID-19**

---

**ASPETTI CLINICI  
E ORGANIZZATIVI**



COLLANA

## I QUADERNI DI **quotidianosanità.it**

Supplemento a  
**quotidianosanità.it**  
Quotidiano online  
d'informazione sanitaria.

QS Edizioni srl  
Via Boncompagni, 16  
00187 - Roma  
Tel. (+39) 02.28.17.26.15  
info@qsedizioni.it  
iscrizione al ROC n. 23387  
iscrizione Tribunale di Roma  
n. 115/3013 del 22/05/2013

Direttore responsabile  
Cesare Fassari

Direttore editoriale  
Francesco Maria Avitto

Direttore generale  
Ernesto Rodriguez

I diritti di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento totale  
o parziale con qualsiasi mezzo sono  
riservati per tutti i Paesi.

Roma, dicembre 2021

**QSe** **Quotidiano**  
**Sanità**  
*edizioni*

[www.qsedizioni.it](http://www.qsedizioni.it)  
[www.quotidianosanità.it](http://www.quotidianosanità.it)

**L' impatto della pandemia Covid-19 sui Lea****Filippo Palumbo**

Già Direttore Generale e Capo Dipartimento  
per la Programmazione sanitaria  
presso il Ministero della salute

**Maria Giuseppina La Falce**

Già Dirigente presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri

---

16

②

**Ricadute sull'impianto strutturale e funzionale  
dei nostri servizi sanitari (e sociali) e sui Lea:  
problemi e proposte****Filippo Palumbo**

Già Direttore Generale e Capo Dipartimento  
per la Programmazione sanitaria  
presso il Ministero della salute

**Maria Giuseppina La Falce**

Già Dirigente presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri

---

18

③

**Terapie: le raccomandazioni Aifa sui farmaci  
per la gestione domiciliare di Covid-19**

Documento Aifa

---

24

④

**Trattamenti utilizzabili nel setting ospedaliero**

Documento Aifa

---

31

⑤

**Aspetti organizzativi e clinici delle terapie  
per la cura del Covid-19****Massimo Andreoni**

Professore ordinario malattie infettive Università Roma Due

**Andrea Gori**

Direttore UOC Malattie infettive Policlinico di Milano

**Marco Falcone**

Ricercatore in Malattie infettive dell'Università di Pisa, in  
forza all'Unità operativa di Malattie infettive dell'AouP.

**Aslessandro Signorini**

John Cabot University

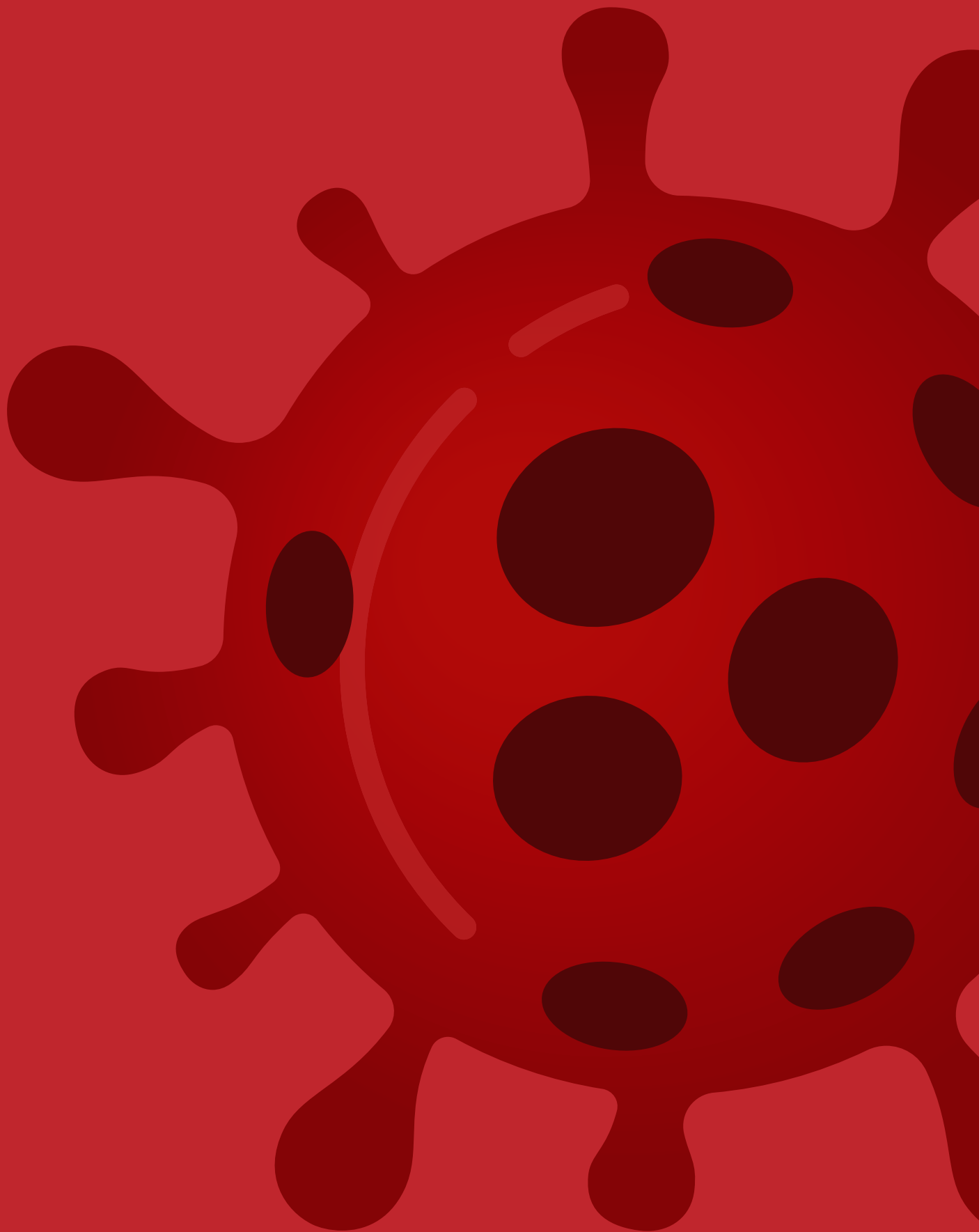
---

36

⑥

**Impatto economico della terapia del Covid-19  
con remdesivir: uno studio di stima italiano****Aslessandro Signorini**

John Cabot University



# Premessa

In questo *Quaderno di Quotidiano Sanità* ci siamo posti l'obiettivo di fare una *overview* degli aspetti clinici ed organizzativi delle terapie per la cura del Covid-19

Nei primi due capitoli viene analizzato l'impatto funzionale e strutturale che l'evento pandemico ha avuto sulla popolazione italiana e sulla rete dei servizi sanitari del nostro Paese.

L'analisi continua andando a individuare le ricadute sull'impianto strutturale e funzionale dei nostri servizi sanitari (e sociali) e sui Lea analizzando sia i problemi che una serie di proposte.

Nel terzo e quarto capitolo vengono invece presentate attraverso la documentazione ufficiale dell'Agenzia Italiana del Farmaco quelle che sono le terapie attualmente disponibili per la gestione del paziente sia nel setting domiciliare che ospedaliero.

Analizzate le terapie il quaderno si chiude con una valutazione degli aspetti organizzativi e del loro impatto nella corretta utilizzazione delle terapie per la cura del Covid-19 (Capitolo 5). Infine l'analisi di un recente studio italiano ci mostra l'impatto economico della terapia del Covid-19 con remdesivir in un contesto di picco pandemico (Capitolo 6).

## 1

# L'impatto della pandemia Covid-19 sui Lea

**Il biennio 2020-2021 non è stato un periodo qualsiasi. Si contano i danni diretti e, per quanto possibile, indiretti della "tempesta" epidemiologica attribuibile al salto di specie del virus SARS-CoV-2 e alla conseguente pandemia di Covid-19.**

La pandemia sta pesantemente condizionando sul piano economico sociale la totalità dei Paesi, considerato il legame, universalmente riconosciuto, tra la tematica della salute e dei servizi sanitari da un lato e le tematiche economico sociali dall'altro. Inoltre, tale condizionamento determina problematiche diverse e diversificati effetti di medio e lungo periodo in relazione alla specifica capacità di risposta sanitaria anche in rapporto alla fase di transizione epidemiologica dei vari Paesi. Qui terremo conto di due elementi.

**Il primo elemento** La pandemia Covid-19 ha colto l'Europa Occidentale, quindi l'Italia, e altre aree di avanzato sviluppo economico sociale nella quarta fase della transizione epidemiologica, in cui gli interventi di prevenzione primaria e secondaria sono in grado di attenuare con apprezzabile efficacia l'impatto (Burden) sulla popolazione di malattie ischemiche, cerebrovascolari e tumorali, ritardandone l'insorgenza e/o l'evoluzione verso esiti invalidanti o letali.

È stato evidenziato (Billari<sup>1</sup>, 2007) che questa quarta fase (la fase delle malattie degenerative rinviate, ipotizzata da Jay Olshansky e Brian Ault in aggiunta alle tre fasi proposte da Omran) non significa che le epidemie sono scomparse. Già l'epidemia di Hiv-Aids nei primi anni Ottanta fece avvertire quanto la transizione demografica possa essere reversibile. Le epidemie devono ancora essere affrontate e anche le crisi sociali possono provocare significativi regressi nella mortalità: in Russia, ad esempio, negli uomini: il livello di speranza di vita nel 2000 (59 anni) era inferiore a quello di 60 anni raggiunto nel 1955-1956.

Forse è il caso di parlare ora di una possibile subfase in cui si verifica un nuovo impatto delle malattie infettive emergenti e riemergenti e di fenomeni connessi alla globalizzazione che comportano una grande rapidità di estensione dei fenomeni sanitari da un punto geografico specifico all'intero pianeta quindi all'intera umanità.

**Il secondo elemento** Si tratta della peculiare situazione italiana nella quale la pandemia ha investito il Paese, pur dotato di una organizzazione sanitaria matura e di buon livello qualitativo, in un momento delicato di riassetto strutturale, connesso a un importante (eccessivo ed imprevisto) fenomeno di riduzione del finanziamento rispetto al livello di finanziamento atteso. Basti ricordare che dal 2010 al 2018 la spesa sanitaria pubblica è aumentata solo dello 0,2% medio annuo a fronte di una crescita economica dell'1,2%.

La pandemia ha investito l'Italia in una particolare situazione: in un momento delicato di riassetto strutturale, connesso a un importante (eccessivo ed imprevisto) fenomeno di riduzione del finanziamento rispetto al livello di finanziamento atteso. In questo capitolo si riprendono alcuni contenuti del volume che Pslumbo e la Falce hanno redatto su "Aspetti teorici e applicativi dei LEA in campo sanitario" come e-book edito da QSe, con un aggiornamento

Alla luce e nei limiti di quanto appena affermato, la riflessione sul rapporto tra Lea e vicenda Covid-19 va fatta su due aspetti.

Il primo riguarda una valutazione dell'impatto funzionale e strutturale che l'evento pandemico ha avuto sulla popolazione italiana e sulla rete dei servizi sanitari del nostro Paese.

Il secondo aspetto riguarda l'eventuale necessità di rivedere l'impianto strutturale dei nostri servizi sanitari (e sociali) e al tempo stesso di valutare se il quadro di prestazioni connesso alla definizione dei Lea di cui al Dpcm 12 gennaio 2017 debba subire modifiche o integrazioni a causa dell'impatto epidemiologico che l'infezione da SARS-CoV-2 sta avendo a livello di popolazione.

Prima di passare ad una trattazione più di dettaglio, abbiamo sintetizzato nello schema che segue la situazione che è venuta a determinarsi nel nostro Paese, mettendo in relazione i vari aspetti e i vari elementi cui si è fatto riferimento.

#### SCHEMA 1

##### Inizio anno 2020 Covid-19 colpisce l'Italia



L'Italia si trova nella quarta fase della transizione epidemiologica. Gli interventi di prevenzione primaria e secondaria sono in grado di attenuare l'impatto (Burden) sulla popolazione di malattie ischemiche, cerebrovascolari e tumorali, che insorgono più tardi ed evolvono meno verso esiti invalidanti o letali.

L'Italia ha una buona organizzazione sanitaria ma ad inizio 2020 è in un momento delicato di riassetto strutturale, connesso a un importante fenomeno di riduzione del finanziamento. Dal 2010 al 2018 la spesa sanitaria pubblica è aumentata solo dello 0,2% medio annuo a fronte di una crescita economica dell'1,2%.

**Impatto funzionale e strutturale che l'evento pandemico ha avuto sulla popolazione italiana e sulla rete dei servizi sanitari del nostro Paese**

**Effetti diretti**  
morbilità e mortalità correlate a Covid-19

**Effetti indiretti**  
aumento della mortalità generale  
blocco di molte linee di assistenza, di follow up, di presa in carico



#### Necessità di

**Affrontare le nuove eventuali fasi della pandemia**

**Recuperare i ritardi e le altre conseguenze del blocco assistenziale**

**Rivedere l'impianto strutturale dei nostri servizi sanitari (e sociali)**

**e al tempo stesso valutare se il quadro di prestazioni connesso alla definizione dei Lea di cui al Dpcm 12 gennaio 2017 debba subire modifiche o integrazioni a causa dell'impatto epidemiologico che l'infezione da Sars-CoV-2 sta avendo a livello di popolazione**

1 / 1

## L'impatto funzionale e strutturale che l'evento pandemico ha avuto sulla popolazione italiana e sulla rete dei servizi sanitari del nostro Paese

L'opportunità di questa riflessione è testimoniata dalla chiarezza delle prime conclusioni cui è pervenuto l'Istat<sup>3</sup> nel suo Rapporto 2020 sulla situazione del Paese nel quale tutto il secondo capitolo è dedicato all'impatto Covid. In sintesi questo rapporto porta l'Istat ad affermare che: "Il Covid si è abbattuto su un Ssn indebolito ma il sistema ha retto ed è riuscito a reagire. Tuttavia, l'elevato numero dei decessi impatterà sulla speranza di vita per quasi un anno di meno".

1 / 1 / 1

## Impatto sullo stato di salute a livello di popolazione ed effetti demografici

L'Istat nel momento in cui chiudeva quel bilancio affermava che *l'epidemia ha colpito quasi 240mila persone e causato poco meno di 35mila decessi*. Vi è consistente eccesso di mortalità per gli uomini di 70-79 e di 80-89 anni, mentre per le donne l'incremento è più contenuto in tutte le classi di età. L'elevato numero di decessi osservato a causa del Covid-19 avrà, con molte probabilità, un impatto anche sulla speranza di vita. Più nel dettaglio, il numero di casi Covid-19 segnalati in Italia è massimo a marzo (113.011), con il picco registrato il 20 del mese, e poi inizia a diminuire; ad aprile i casi segnalati sono 94.257. Il calo è proseguito ancora più marcatamente nei mesi di maggio e giugno, con una diffusione *del Covid-19 piuttosto limitata nelle regioni del Sud e delle Isole* anche grazie alle misure di contenimento adottate, ma in media più marcata in alcune aree del Centro (soprattutto nelle Marche) e molto elevata in alcune province del Nord, soprattutto in quelle lombarde, che sono anche i primi territori a essere stati coinvolti. In Lombardia è infatti segnalato il primo caso italiano di Covid-19 (20 febbraio).

L'elevato numero di decessi osservato a causa del Covid-19 avrà, con molte probabilità, un impatto anche sulla speranza di vita

L'ISTAT calcolava che dal 20 febbraio al 30 aprile 2020 erano stati oltre 28.500 i decessi di persone positive al Covid-19; il 53% (15.114) deceduto entro il mese di marzo, il restante 47% nel mese di aprile (13.447). Dati già preoccupanti anche se, in quel momento, ancora parziali, in quanto riferiti ai soli casi di deceduti dopo una diagnosi microbiologica di positività al virus. Rapido e drammatico è stato l'incremento nel mese di marzo (+48,6% rispetto alla media 2015-2019) arrivando a 80.623 (26.350 in più in valore assoluto). Nel mese di aprile i deceduti per il complesso delle cause sono 64.693, ancora superiori di un terzo alla media del 2015-2019



È molto probabile che l'esperienza di malattia possa aver compromesso la funzionalità futura del sistema immunitario

(+16.283). A livello locale i decessi nel mese di marzo 2020 aumentano di quasi 6 volte nella provincia di Bergamo (+571%), di circa 4 volte nelle province di Cremona (+401%) e Lodi (+377%), triplicano o quasi a Brescia (+292%) e Piacenza (+271%), sono più che raddoppiati a Parma (+209%), Lecco (+184%), Pavia (+136%), Pesaro e Urbino (+125%) e Mantova (+123%).

**Ad essere** maggiormente colpite erano state le persone più vulnerabili, acuendo al contempo le significative disuguaglianze che affliggono il nostro Paese, come testimoniavano i differenziali sociali riscontrabili nell'eccesso di mortalità causato dal Covid-19. Infatti le persone con titolo di studio più basso presentavano livelli di mortalità più elevati.

**Da valutare** anche tutti gli esiti fatali di patologie diverse che si sarebbero potuti evitare o ritardare se la necessità di riallocare risorse materiali e umane del sistema sanitario verso l'assistenza Covid-19 non avesse portato all'interruzione di importanti percorsi assistenziali e terapeutici. Se poi si amplia lo sguardo ad altri esiti di salute, l'impatto rischia di divenire ancora più oneroso, giacché è molto probabile che l'esperienza di malattia possa aver, più o meno parzialmente, compromesso la funzionalità futura del sistema immunitario.

### In merito al rapporto tra popolazione anziana ed emergenza Covid-19, si evidenzia che:

**Gli anziani** erano stati i più colpiti dalla pandemia, quasi l'85% dei decessi riguarda persone over 70, oltre il 56% quelle sopra agli 80. Si tratta di soggetti comunque fragili anche se negli anni hanno visto migliorare sia la salute che la qualità della vita. Tra gli ultraottantenni circa uno su quattro dichiarava di stare male o molto male, a fronte di uno su tre nel 2009 e di circa il 36% nel 2000. La multi-cronicità risultava essere la causa di una più elevata fragilità e tale circostanza si riscontrava anche nelle cause di decesso. Nel 2018 il numero medio di patologie registrato sulla scheda di decesso degli ultraottantenni era stato pari a 3,3 (3,5 negli uomini; 3,2 nelle donne). Il 41% dei decessi in questa fascia di età riportava almeno 4 patologie, il 22% ne riportava 3.

1/1/2

## Impatto assistenziale

**I primi dati disponibili segnalavano che l'impatto dell'emergenza sull'assistenza ospedaliera c'era stato, ma limitato, con una diminuzione dei ricoveri per le malattie ischemiche del cuore e per le malattie cerebrovascolari pur rimanendo invariata la capacità di trattamento tempestivo e appropriato di queste patologie una volta ospedalizzate. Si era ridotta dra-**

POSTI LETTO	
1995	2018
<b>356.000</b>	<b>211.000</b>
<b>6,3</b> Per 1.000 abitanti	<b>3,5</b> Per 1.000 abitanti

sticamente l'offerta di interventi di chirurgia elettiva non urgente ma quella per interventi non differibili in ambito oncologico e ortopedico sembra non aver subito contraccolpi.

**L'emergenza sanitaria** è intervenuta dopo un lungo periodo in cui il Servizio sanitario nazionale è stato interessato da un ridimensionamento delle risorse:

- **dal 2010 al 2018** la spesa sanitaria pubblica è aumentata solo dello 0,2% medio annuo a fronte di una crescita economica dell'1,2%. Una tendenza negativa prevalsa nel corso degli anni è la riduzione della spesa per investimenti delle Aziende sanitarie, scesi dai 2,4 miliardi del 2013 a poco più di 1,4 miliardi nel 2018
- **Questo rallentamento della spesa è dovuto principalmente alla diminuzione del personale sanitario.** Rispetto al 2012 il calo è del 4,9% e ha riguardato anche medici (-3,5%) e infermieri (-3,0%). Nello stesso periodo (2012-2018) il solo personale a tempo indeterminato del comparto sanità si è ridotto di 25.808 unità (-3,8%): i medici sono passati da 109mila a 106mila (-2,3%) e il personale infermieristico da 272mila a 268mila (-1,6%).
- **I posti letto ospedalieri** che nel 1995 erano 356mila, pari a 6,3 per 1.000 abitanti, nel 2018 sono 211mila, con 3,5 posti letto ogni 1.000 abitanti. Nell'UE mediamente l'offerta di posti letto è di 5,0 ogni 1.000 abitanti, in Germania sale a 8.
- **L'attività ospedaliera si è concentrata sull'erogazione di prestazioni a più elevata intensità assistenziale.** Tra il 2010 e il 2018 è diminuita la quota destinata ai reparti con specialità di base, passata dal 55,6% nel 2010 al 52,6% nel 2018; per contro è aumentata la proporzione di posti letto nei reparti con specializzazione di media ed elevata assistenza (dal 24,6% al 25,2%) e in quelli della terapia intensiva (dal 3,6% nel 2010 al 4,3%).
- **Non vi è stato un parallelo rafforzamento dell'assistenza territoriale.** Nel 2018 il personale addetto alle cure primarie ammonta a circa 43mila medici di medicina generale e 7.500 pediatri di libera scelta. Rispetto al 2012 i primi sono diminuiti di 2.450 unità e i secondi di 157. Le strutture gestite dalle Asl per l'assistenza clinica specialistica e diagnostica strumentale sono complessivamente 5,8 ogni 100mila abitanti, da 6,4 del 2009. Quelle gestite dal privato in regime di convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale sono pari a 8,8 ogni 100mila abitanti (9,7 nel 2009.). L'assistenza ambulatoriale ha fatto registrare nel 2017 1 miliardo e 257 milioni prestazioni erogate, il 6,5% in meno rispetto al 2009. L'assistenza domiciliare integrata ha assistito 1.667 casi ogni 100mila abitanti nel 2017, in sensibile aumento rispetto al 2009 quando prendeva in carico 888 pazienti. Una parte dell'assistenza socioassistenziale e sociosanitaria è fornita dai Presidi residenziali: nel 2018, sono poco più di 12.200 le strutture attive, per un totale di circa 425mila posti letto

Nulla potrà essere più come prima, c'è bisogno di innestare la sesta marcia, accelerando i cicli assistenziali, utilizzando le sale operatorie e le apparecchiature diagnostiche H24

Nel citato volume sui LEA, ulteriori elementi sull'impatto del Covid sulla realtà sanitaria e sociale italiana erano stati derivati dal lavoro avviato da ALTEMS, che nella **decima puntata dell'Istant Report Covid-19** (ALTA SCUOLA DI ECONOMIA E MANAGEMENT DEI SISTEMI SANITARI, CICCHETTI, 2020), che analizzando l'impatto economico dell'emergenza CoViD 19 affermava:

*“Sempre più chiaro l'impatto economico dell'epidemia Covid-19, caratterizzato da enormi costi complessivi per i ricoveri dei pazienti affetti da nuovo coronavirus, e dalla contrazione enorme dei ricoveri ordinari ....”*  
*“Solo a giudicare dal valore economico, è evidente che le strutture del Ssn ha prodotto meno salute in termini complessivi in questo ultimo periodo (2 miliardi in meno di spesa ospedaliera si traducono in minore salute prodotta). I dati di diversi studi in ambito oncologico mostrano dati in peggioramento in termini di accessibilità alle cure. Gli effetti del breve termine sono già visibili, quelli nel lungo periodo li vedremo tra uno o due anni, legati alla totale sospensione degli screening. Le Regioni sono oggi chiamate ad una seconda sfida forse più alta della precedente: recuperare il tempo perduto per far sì che l'impatto sulla salute sia il quanto più possibile contenuto. Nulla potrà essere più come prima, c'è bisogno di innestare la sesta marcia, accelerando i cicli assistenziali, utilizzando le sale operatorie e le apparecchiature diagnostiche H24 se non vogliamo vedere le liste d'attesa allungarsi a dismisura e tradursi in cattiva salute futura dei pazienti e quindi in una maggiore prossima spesa sanitaria”.*

1 / 1 / 3

## La valutazione dell'impatto Covid-19 aggiornata in base al Rapporto annuale Istat 2021.

(<https://www.istat.it/it/archivio/259060>)

Il **Rapporto annuale** 2021 dedicato alla situazione del Paese contiene dati e valutazioni sull'importanza che la pandemia ha avuto in molteplici campi e, tra questi, in primo luogo, sulla situazione sanitaria a livello nazionale e regionale. I temi trattati spaziano dagli aspetti demografici ed epidemiologici a quelli inerenti ai servizi sanitari e sociosanitari, investiti da quella che ormai si può considerare una crisi epocale.

### 1 L'impatto sullo stato di salute a livello di popolazione e gli effetti demografici

L'Istat nel Rapporto 2021 nel presentare e commentare i dati relativi all'impatto demografico e alle conseguenze sanitarie della diffusione di Covid-19 non ha dubbi ed utilizza l'espressione “shock da pandemia”. In particolare, l'Istat, dopo aver puntualmente registrato gli effetti sulla

natalità in forte diminuzione (effetti soprattutto indiretti: “*Si può senz’altro ritenere che la situazione di incertezza prevalsa con l’avvio del primo lockdown abbia influenzato la scelta di rinviare il concepimento*”), nel Rapporto evidenzia i dati che quantificano il consistente eccesso di mortalità:

- **nell’anno 2020 il totale dei decessi** per il complesso delle cause è stato il più alto mai registrato nel nostro Paese dal secondo dopoguerra: 746.146 decessi, 100.526 decessi in più rispetto alla media 2015-2019 (15,6 per cento di eccesso);
- **la mortalità** dell’intero paese, misurata attraverso i tassi di mortalità standardizzati per età ha registrato nel 2020 un aumento del 9 per cento rispetto alla media del quinquennio 2015-2019;
- **per effetto del forte aumento del rischio di mortalità**, specie in alcune aree e per alcune fasce d’età, i valori della sopravvivenza mediamente attesa, alla luce di quanto osservato nel corso appaiono in decisa contrazione;
- **la speranza di vita** alla nascita, senza distinzione di genere, scende a 82 anni, quindi 1,2 anni sotto il livello del 2019;
- **il livello di istruzione** ha giocato un ruolo chiave nei differenziali di sopravvivenza sul territorio. Nelle aree geografiche in cui l’incremento della mortalità è stato maggiore si è osservata una mortalità più elevata nelle persone meno istruite;
- **in riferimento alle classi di età**, il più rilevante aumento dei decessi si è registrato per gli ultraottantenni e poi per la fascia di età 65-79 anni;
- **in totale sono decedute 486.255 persone oltre gli 80 anni** (76.708 in più rispetto al quinquennio precedente).

Da marzo 2021 si cominciano a osservare gli effetti positivi della campagna vaccinale che ha prioritariamente puntato a proteggere la popolazione più fragile. Da un lato, l’eccesso di decessi di marzo 2021, rispetto al dato medio dello stesso mese del periodo 2015-2019, continua a essere attribuibile per oltre il 90 per cento ai morti di 65 anni e più. Dall’altro, rispetto al picco di decessi di marzo 2020 il calo è riscontrabile in tutte le età, ma lo si deve soprattutto alla classe con 80 anni o più.

Il rapporto 2021 evidenzia come il Covid-19 abbia avuto un effetto non solo sulla mortalità provocata direttamente dal virus, ma anche sulle restanti cause di morte. L’aumento dei decessi per polmoniti e altre malattie respiratorie induce a ipotizzare una sottostima della mortalità dovuta al Covid-19 nella fase iniziale della pandemia, in cui era più difficile diagnosticare una patologia nuova. Gli incrementi osservati per altre cause, quali ad esempio le cardiopatie ipertensive e il diabete, potrebbero invece essere dovuti a un ruolo indiretto del Covid-19: il virus potrebbe talvolta aver determinato l’accelerazione di processi morbosi già in atto oppure, in al-

---

Il rapporto Istat 2021 evidenzia come il Covid-19 abbia avuto un effetto non solo sulla mortalità provocata direttamente dal virus, ma anche sulle restanti cause di morte

tri casi, aver dato luogo a difficoltà nei trattamenti, dovute al sovraccarico delle strutture del Sistema Sanitario Nazionale e quindi, indirettamente, aver provocato un aumento della mortalità per queste altre cause.

La diffusione del virus ha dunque causato un cambiamento rapido e inaspettato nelle tendenze della mortalità nel 2020 rispetto al quinquennio precedente. L'aumento dei decessi a marzo e aprile segue mesi iniziali dell'anno in cui la mortalità risultava inferiore rispetto agli anni precedenti, grazie a fattori congiunturali più favorevoli, quali una stagione invernale mite e una epidemia influenzale poco severa.

La successiva brusca inversione di tendenza della mortalità nel 2020 è testimoniata dall'entità delle cospicue variazioni dei decessi per causa rispetto alla media 2015-19 nei due bimestri. Tutte le cause per le quali si osservano forti incrementi in marzo-aprile presentavano nel bimestre precedente un numero di decessi in calo o stabile rispetto a quanto osservato nel quinquennio di riferimento.

Un aspetto interessante è la serie di dati che vengono forniti sul rapporto tra andamento della curva dei decessi e condizioni preesistenti e/o complicanze del Covid-19. Nel dettaglio, vengono presentati dati su malattie del gruppo polmonite-influenza e su malattie croniche quali: le cardiopatie ipertensive e ischemiche, il diabete, i tumori, la demenza, la fibrillazione atriale, le malattie croniche delle basse vie respiratorie.

L'analisi delle malattie riportate come conseguenza del Covid-19 fornisce indicazioni su quali siano le malattie da prevenire e combattere per evitare il decesso in persone affette dal virus. Alcune malattie possono essere identificate come vere complicanze del Covid: si tratta di affezioni respiratorie, in particolare la polmonite (presente nel 77 per cento delle schede che riportano il Covid-19,) seguono l'insufficienza respiratoria (63 per cento), la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e sintomi/ segni respiratori (6 per cento). Altre condizioni sono invece precipitanti ovvero complicazioni di altre malattie molto probabilmente preesistenti al Covid-19 che si sviluppano o si aggravano in seguito alla malattia virale: l'insufficienza cardiaca (11 per cento), la sepsi e altre infezioni batteriche e l'insufficienza renale acuta e non specificata (6 per cento). Più raramente si verifica l'infarto del miocardio (1,7 per cento), l'embolia polmonare (1,6 per cento) e malattie vascolari periferiche (1,5 per cento), oppure l'ipovolemia (1,3 per cento).

Le analisi effettuate individuano l'età come un fattore che concorre alle conseguenze del Covid, con riferimento alla polmonite, l'Ards e l'embolia polmonare che sono lievemente più frequenti sotto i 65 anni mentre la sepsi, l'infarto e le malattie vascolari periferiche si riscontrano più spesso nei più anziani, probabilmente come conseguenza delle malattie preesistenti in questa fascia di età. Nei più giovani, inoltre, si riscontrano anche la fle-

---

L'analisi delle malattie riportate come conseguenza del Covid-19 fornisce indicazioni su quali siano le malattie da prevenire e combattere per evitare il decesso in persone affette dal virus

bite e tromboflebite, altre malattie delle vene e gli accidenti cerebrovascolari acuti, più rari negli ultrasessantacinquenni.

---

### ■ **Mortalità e setting assistenziali**

Il picco di mortalità osservato a marzo e aprile 2020 ha coinvolto in maniera differenziata i vari setting assistenziali. Negli Ospedali si è registrata, per la mortalità, l'incremento maggiore in termini assoluti, in particolare per gli uomini. Nelle strutture residenziali e socioassistenziali, invece, si registra l'incremento più cospicuo in valori percentuali. Rilevanti incrementi della mortalità si registrano anche nel setting assistenziale domiciliare. Negli hospice la mortalità è rimasta quasi costante ma l'aumento del 3 per cento è tutto attribuibile al Covid-19.

In chiusura di questa presentazione di quanto il Rapporto Istat ci offre come importante strumento conoscitivo del tema "mortalità" in riferimento al Covid-19, ci pare doveroso segnalare, come esempio di buona pratica, la collaborazione, proprio su questa tematica, tra l'Istat e l'Istituto Superiore di Sanità. Tale collaborazione ha consentito la pubblicazione di periodici Rapporti sulla mortalità in corso di Pandemia.

---

### ■ **Il tema delle diseguaglianze sociali**

L'analisi della mortalità degli ultimi due anni permette di identificare un periodo prepandemico, da gennaio 2019 a febbraio 2020, durante il quale i livelli di mortalità mensili sono in linea con l'andamento osservato negli anni precedenti. Nella prima e nella seconda ondata della pandemia, vale a dire da marzo a dicembre del 2020, a livello nazionale si registra un aumento generalizzato della mortalità senza però cambiamenti nell'andamento delle diseguaglianze. L'eccesso di morte dei meno istruiti rispetto ai più istruiti, misurato dal rapporto dei tassi standardizzati di mortalità (RM, basso vs alto), rimane mediamente di 1,3 per gli uomini e di 1,2 nelle donne come nel periodo prepandemico. Al contrario, nelle aree geografiche in cui l'incremento della mortalità è stato maggiore, si osserva un aumento dei differenziali in base al livello di istruzione, con una mortalità più elevata nelle persone con basso livello di istruzione

## ② L'impatto sul ricorso alle prestazioni sanitarie e ambulatoriali

Il rapporto Istat dedica un apposito spazio al tema dello stress organizzativo che la pandemia ha determinato sul sistema sanitario. Da un lato la obbligata priorità che tutto il Ssn ha dovuto applicare agli interventi preventivi, diagnostico-terapeutici e assistenziali connessi alla pandemia, dall'altro le misure di sicurezza determinate dalla diffusione del virus, dalla sua aggressività con connesse preoccupazioni e timori delle persone di contrarre l'infezione, hanno provocato un calo significativo del ricorso alle prestazioni sanitarie. Questo calo si è tradotto anche in un allungamento dei tempi di attesa già fissati per prestazioni in cui la urgenza è stata valutata differibile, ma ovviamente non oltre ragionevoli limiti temporali. Nel 2020 le prestazioni ambulatoriali e specialistiche erogate sono diminuite del 20,3 % rispetto all'anno precedente. Si tratta di una caduta molto più marcata di quella tipica degli anni precedenti: in particolare nel 2019 la diminuzione è stata dell'1 per cento. In valori assoluti, il Rapporto quantifica il totale di questa tipologia di prestazioni in 750 milioni per l'anno 2018, 742,5 milioni per l'anno 2019 e 595,5 Milioni per l'anno 2020. Si osservano differenze ampie tra territori che portano a una accentuazione delle disuguaglianze già esistenti.



## 2

## Ricadute sull'impianto strutturale e funzionale dei nostri servizi sanitari (e sociali) e sui Lea: problemi e proposte

**Il classico richiamo alla navigazione tra Scilla e Cariddi, con le sue notevoli difficoltà per le correnti marine rapide e irregolari e per i venti forti e spesso in conflitto tra loro, è utile per esprimere la difficoltà che aspetta quanti hanno la responsabilità di guidare il nostro Ssn**

**Da un lato** (Scilla) esser pronti ad affrontare l'eventuale riaccendersi di micro e macrofocolai epidemici, dall'altro (Cariddi) garantire uno straordinario potenziamento dei servizi per recuperare il ritardo nell'assicurare cure e assistenza alle coorti di pazienti cronici già arruolati per programmi di follow up, il cui mancato svolgimento avrebbe conseguenze sanitarie assai gravi.

Vi è poi un terzo lato, più strategico, che è quello che esprime l'esigenza di rendere strutturale e non episodica la capacità di risposta del Ssn a questa sfida epocale, tenendo conto della lezione che ci è stata data. Questa esigenza impone scelte e azioni integrate e coerenti per cui occorre:

- 1 potenziare le strutture materiali (edilizie, tecnologiche, informatiche) e le strutture immateriali (capacità gestionali e cliniche) degli enti del Ssn.
- 2 assumere nei modelli programmatori un elevato grado di flessibilità nella rete ospedaliera e delle residenzialità sanitarie o, meglio, di quella parte di residenzialità che può essere coinvolta in condizioni di sicurezza piena.
- 3 valorizzare il ruolo di integrazione oltre che di filtro che l'assistenza primaria e in genere l'assistenza territoriale può svolgere nei confronti della rete ospedaliera, anche in occasione di picchi epidemici, puntando ad una integrazione assistenziale tra le tre macroaree dei Lea.
- 4 mantenere l'assetto nazionale del Ssn facendo di questa esigenza la stella polare nel percorso attuativo del federalismo differenziato.
- 5 provvedere al costante aggiornamento del Dpcm, inteso non solo come inserimento di nuove prestazioni e attività ma anche come specificazione e periodica revisione delle modalità e condizioni di erogazione delle prestazioni e attività sotto il profilo della sicurezza, della efficacia e qualità, del rapporto costo efficacia e dell'appropriatezza.
- 6 garantire una piena operatività di tutte le linee prestazionali previste dal Dpcm12 gennaio 2017.

Per quanto riguarda i punti 1,2 e 3, indubbiamente, l'occasione poteva essere l'attuazione degli articoli 1 e 2 del Decreto legge 34/2020. (*Misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all'economia, nonché di politiche sociali connesse all'emergenza epidemiologica da Covid-19*). Non si ha al momento un quadro esaustivo e chiaro di quanto nelle singole regioni sia stato possibile o si sia voluto fare in quella direzione.



Ma la strada da percorrere è ancora molta e una integrazione potrebbe essere possibile, anche in considerazione che iniziative asistemiche e di corto respiro, se non corrette, generano effetti a cascata negativi sulle varie realtà regionali.

### Più nel dettaglio:

■ in merito al punto 1, occorrerà tener conto delle risorse aggiuntive che si renderanno disponibili a livello europeo sia sul versante Mes (Meccanismo Europeo di Stabilità) che su quello del Recovery fund. Ci riferiamo in sostanza al Piano nazionale di ripresa e resilienza che, nell'ambito delle 6 missioni nazionali (i pilastri previsti a livelli europei) prevede una MISSIONE SALUTE. Tale missione si articola in 2 componenti:

1. *Reti di prossimità, strutture intermedie e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale: gli interventi di questa componente intendono rafforzare le prestazioni erogate sul territorio grazie al potenziamento e alla creazione di strutture e presidi territoriali (come le Case della Comunità e gli Ospedali di Comunità), il rafforzamento dell'assistenza domiciliare, lo sviluppo della telemedicina e una più efficace integrazione con tutti i servizi socio-sanitari*
2. *Innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio Servizio Sanitario Nazionale: le misure incluse in questa componente consentiranno il rinnovamento e l'ammodernamento delle strutture tecnologiche e digitali esistenti, il completamento e la diffusione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), una migliore capacità di erogazione e monitoraggio dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) attraverso più efficaci sistemi informativi. Rilevanti risorse sono destinate anche alla ricerca scientifica e a favorire il trasferimento tecnologico, oltre che a rafforzare le competenze e il capitale umano del Ssn anche mediante il potenziamento della formazione del personale.*

■ Per quanto riguarda i punti 2 e 3 sono strategici e devono tener conto delle conseguenze del mutato ruolo e delle mutate dimensioni territoriali (molto più ampie) che il Distretto ha assunto nella gran parte della Regione, affidando ai centri per le cure primarie (ad es. la Case della salute) un ruolo centrale nella assistenza territoriale intensificandone i rapporti funzionali anche con il Dipartimento di Prevenzione e le altre realtà dipartimentali;

■ Il punto 4 è di tale rilevanza e fonte di tale preoccupazione per la unitarietà del Ssn e per il rispetto del principio di uguaglianza per l'accesso alle prestazioni comprese nei Lea su tutto il territorio nazionale che meriterebbe un addendum al Patto della salute. La finalità dovrebbe essere quella di precisare e concordare modalità alternative per l'applicazione dell'articolo 116 della Costituzione (Autonomie regio-

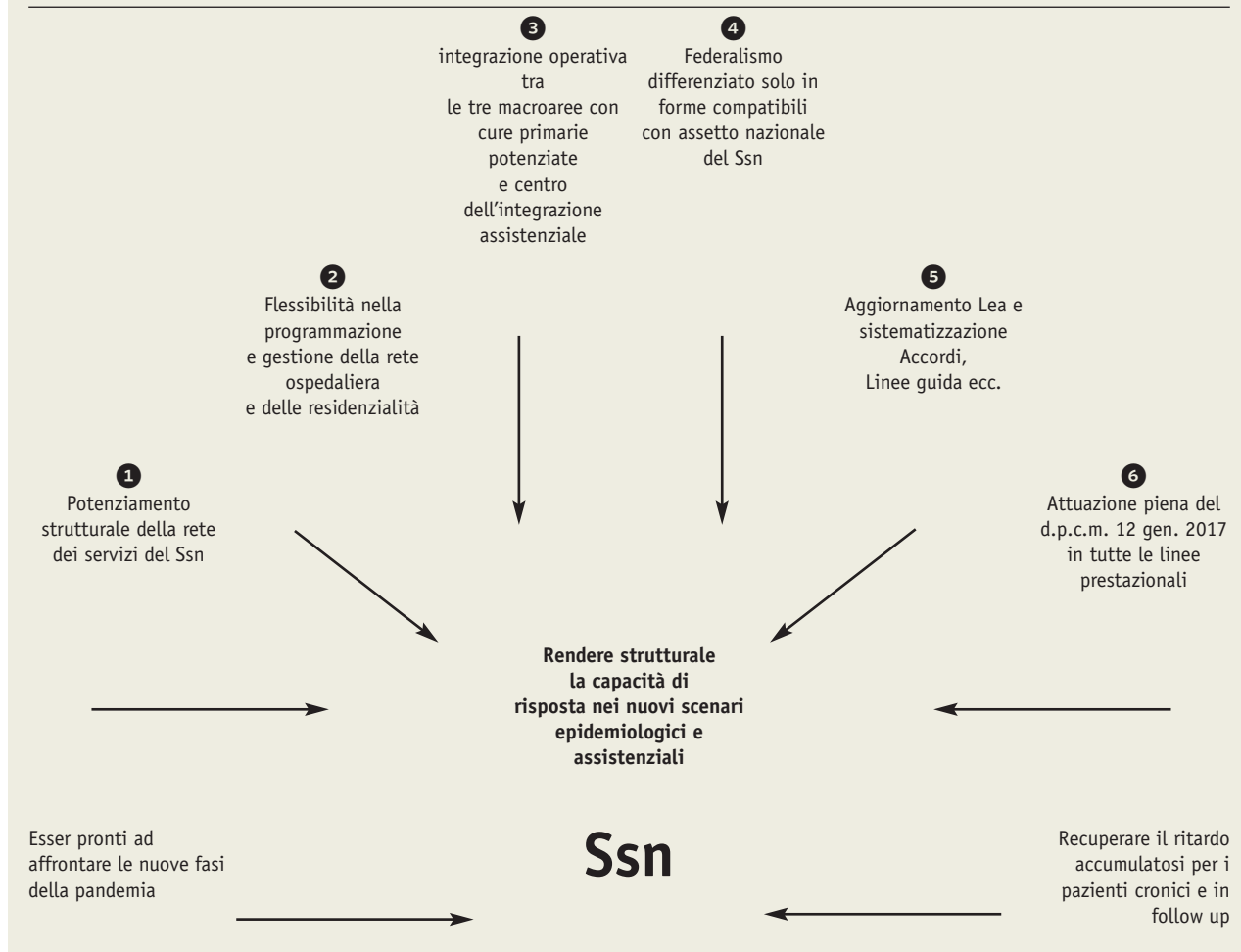
### Bibliografia

- 1 Billari F.C. *Enciclopedia della Scienza e della Tecnica*, 2007 [http://www.treccani.it/enciclopedia/demografia\\_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/](http://www.treccani.it/enciclopedia/demografia_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/)
- 2 Istat, *Rapporto annuale 2020 – La situazione del Paese*, Capitolo Terzo Sanità e salute di fronte all'emergenza Covid-19, Roma 2020

nali), configurando, come già avevamo proposto, uno schema quadro entro cui scrivere le intese con le singole regioni interessate;

- il punto 5 è motivato dalla opportunità di procedere alle periodiche, manutenzioni, aggiornamenti e integrazioni dei Lea avendo chiarito gli specifici aspetti di linee di indirizzo, linee guida, standard organizzativi e requisiti organizzativi, percorsi, piani senza piani, che in molti casi richiedono un'adeguata sistemazione giuridica.

#### SCHEMA 10: SCELTE E AZIONI INTEGRATE E COERENTI PER IL SSN



## Terapie: le raccomandazioni Aifa sui farmaci per la gestione domiciliare di Covid-19

---

**La comunità scientifica procedendo per tentativi e avviando sperimentazioni cliniche, al fine di individuare schemi terapeutici in grado di assicurare risultati positivi nel trattamento dell'infezione sia nei casi gestiti a domicilio, sia in quelli che hanno richiesto il ricovero ospedaliero, ha lavorato strenuamente negli ultimi due anni.**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa) e il Ministero della Salute, nel frattempo, hanno fatto fin dai primi mesi di pandemia un importante lavoro per definire indicazioni chiare per i sanitari per scegliere le terapie più adeguate per fronteggiare la patologia da Covid-19. Questo ha permesso di uscire dalla fisiologica situazione iniziale di confusione su quale tipo di terapia fosse meglio utilizzare.

L'Agenzia ha analiticamente delineato tutte le motivazioni che hanno condotto alla stesura delle indicazioni, evidenziando come, fin dalle prime fasi dell'epidemia da Covid-19, il dilagare di una malattia tanto grave e sostanzialmente sconosciuta ha comportato la proliferazione di una serie di protocolli di trattamento terapeutico, basati su evidenze a volte incomplete e a volte molto eterogenee.

L'Aifa, nel pieno rispetto, non solo del principio di precauzione ma anche del principio di prevenzione, ha adottato d'intesa con il Ministero della salute, le raccomandazioni e le linee di indirizzo impugnate, proprio sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, che sono necessariamente in continuo aggiornamento.

In questo capitolo pubblichiamo integralmente le indicazioni dell'Aifa per la gestione terapeutiche dei pazienti a domicilio (capitolo 3) e nel successivo quelle per la gestione del paziente in ospedale (capitolo 4).

*Segue documento Aifa*



<b>RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI</b> <b>per la gestione domiciliare di COVID-19</b> <b>Vers. 3 – Agg. 04/10/2021</b>	
<b>FARMACI SINTOMATICI</b>	
<b>Terapia sintomatica</b>	<b>Paracetamolo o FANS</b> possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.
<b>FARMACI DA UTILIZZARE SOLO IN SPECIFICHE FASI DELLA MALATTIA</b>	
<b>Anticorpi Monoclonali</b>	<p>Gli anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab sono stati resi disponibili ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).</p> <p>La popolazione candidabile al trattamento è rappresentata da soggetti di età &gt;12 anni, positivi al SARS-CoV-2, <b>non ospedalizzati</b> per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Come principali possibili fattori di rischio sono stati identificati i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) <math>\geq 30</math>, oppure &gt;95% percentile per età e per genere;</li> <li>• insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi;</li> <li>• diabete mellito non controllato (HbA1c <math>\geq 9.0\%</math> o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;</li> <li>• immunodeficienza primitiva o secondaria;</li> <li>• età &gt;65 anni;</li> <li>• malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)</li> <li>• broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2);</li> <li>• Epatopatia cronica</li> <li>• Emoglobinopatie</li> <li>• Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.</li> </ul> <p>COVID-19 deve essere di recente insorgenza (e comunque da non oltre dieci giorni) e confermata da positività di esame virologico diretto per SARS-CoV-2. Il trattamento è possibile oltre i dieci giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.</p>
<p>bamlanivimab/etesevimab informazioni per gli operatori sanitari <a href="https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/Informativa%20hcp_combo.pdf">https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/Informativa%20hcp_combo.pdf</a></p> <p>casirivimab/imdevimab (1200/1200 mg) informazioni per gli operatori sanitari <a href="https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/Informativa_hcp.pdf">https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/Informativa_hcp.pdf</a></p> <p>sotrovimab informazioni per gli operatori sanitari <a href="https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/sotrovimab_Allegato1_Informativa_hcp.pdf">https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/sotrovimab_Allegato1_Informativa_hcp.pdf</a></p>	



	<p>Nessun beneficio clinico è stato osservato con l'utilizzo degli anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab al dosaggio di 1200/1200 mg, e sotrovimab nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Pertanto, tali farmaci non devono essere usati in pazienti che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sono ospedalizzati per COVID-19;</li> <li>• ricevono ossigenoterapia per COVID-19;</li> <li>• sono già in ossigenoterapia cronica a causa di una comorbidità sottostante non correlata al COVID-19 e che richiedono un aumento della velocità di flusso di ossigeno a causa del COVID-19.</li> </ul> <p>I dati di efficacia ad oggi disponibili, seppur limitati, depongono per una riduzione dei ricoveri e della mortalità nei pazienti trattati; tale dato è più evidente nei pazienti che presentano un elevato rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. L'efficacia di questi farmaci potrebbe essere ridotta nei pazienti che presentano anticorpi anti SARS-CoV-2 o per alcune varianti virali. In particolare, tutti gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 disponibili in Italia (bamlanivamb/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab) mantengono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2), mentre l'attività neutralizzante della combinazione bamlanivamb/etesevimab, diversamente dagli altri anticorpi monoclonali disponibili in Italia (casirivimab/imdevimab e sotrovimab), è assente nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1).</p> <p>La terapia consiste in un'unica somministrazione per via EV (per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari). La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un medico adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.</p> <p>Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro AIFA. È inoltre prevista la firma del consenso da parte del paziente.</p>
<p><b>Corticosteroidi</b></p> <p>Scheda Informativa AIFA:  <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-</a></p>	<p>L'uso dei <b>corticosteroidi</b> è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un beneficio clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata.</p>



<p><a href="#">della-malattia-covid19</a></p>	<p><b>L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.</b></p> <p>Lo studio che ha dimostrato la riduzione di mortalità con basse dosi di corticosteroidi ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti (metilprednisolone 32 mg, prednisone 40mg, idrocortisone 160mg).</p> <p>È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie croniche l'utilizzo del cortisone può determinare importanti eventi avversi che rischiano di complicare il decorso della malattia virale. Valga come esempio a tutti noto, quello dei soggetti diabetici in cui sia la presenza di un'infezione, sia l'uso del cortisone possono gravemente destabilizzare il controllo glicemico.</p>
<p><b>Eparine</b></p> <p>Scheda Informativa AIFA:  <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a></p>	<p>L'uso delle <b>eparine (solitamente le eparine a basso peso molecolare)</b> nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.</p> <p>L'utilizzo routinario delle eparine <b>non è raccomandato</b> nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un beneficio clinico in questo setting di pazienti / fase di malattia. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.</p> <p>È importante ricordare che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.</p>
<b>FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19</b>	
<p><b>Antibiotici</b></p> <p>Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina):  <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a></p>	<p><b>L'utilizzo routinario di antibiotici non è raccomandato.</b></p> <p><b>Oltre ai casi nei quali</b> l'infezione batterica è stata dimostrata da un esame colturale, l'uso di tali farmaci può essere considerato solo se il quadro clinico fa sospettare la presenza di una sovrapposizione batterica.</p> <p>La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare l'utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina.</p> <p>Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.</p>



<a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a>	
<b>Idrossiclorochina</b>  Scheda Informativa AIFA: <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a>	<p><b>L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</b></p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.</p>
<b>Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat</b>  Scheda Informativa AIFA: <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a>	<p><b>L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</b></p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.</p>
<p>Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti e verranno aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche. Per un maggiore dettaglio sulle singole schede è possibile consultare il sito istituzionale dell'AIFA al seguente link: <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a>.</p> <p>Dalle linee di indirizzo fornite è esclusa l'ossigenoterapia che rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria e per il cui corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche. In aggiunta a tali raccomandazioni occorre precisare che i soggetti in trattamento cronico (ad esempio con antipertensivi, ACE-inibitori o statine) è raccomandato che proseguano il loro trattamento fino a differenti disposizioni del proprio medico. I soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante.</p>	

## 4

## Trattamenti utilizzabili nel setting ospedaliero

---

**Nel capitolo precedente abbiamo visto quali sono i farmaci utilizzabili nella gestione domiciliare del paziente. In questo, invece, vedremo quali terapie sono secondo l'Aifa più adeguate nel trattamento dei pazienti ricoverati in ospedale.**

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche l'attuale standard di cura è rappresentato dall'utilizzo di corticosteroidi ed eparina. Tra i trattamenti indicati anche gli anticorpi monoclonali Casirivimab e imdevimab in determinate circostanze.

Indicato anche l'utilizzo del farmaco antivirale remdesvir (per il trattamento del Covid-19 negli adulti e negli adolescenti con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare) su cui faremo un approfondimento nei prossimi capitoli, l'anticorpo monoclonale Tocilizumab, ed i farmaci Anakinra (un antagonista del recettore dell'IL-1), Baricitinib e Sarilumab.

*Segue documento Aifa*





## TRATTAMENTI UTILIZZABILI NEI PAZIENTI COVID-19 NEL SETTING OSPEDALIERO

*Ultima versione: 04/10/2021*

*(Precedente versione: 09/12/2020)*

Sulla base delle numerose evidenze scientifiche accumulate negli ultimi mesi di pandemia COVID-19 per il trattamento dei soggetti ospedalizzati con COVID-19 **l'attuale standard di cura è rappresentato dall'utilizzo di corticosteroidi ed eparina.**

### **Desametasone**

L'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura nei pazienti ricoverati per COVID grave che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica).

Sulla base di una metanalisi degli studi disponibili ed in particolare dei dati provenienti da importanti studi randomizzati (quali RECOVERY e SOLIDARITY) è **l'unico trattamento** farmacologico che ha dimostrato un beneficio in termini di **riduzione della mortalità**. EMA, in data 18 settembre 2020, a conclusione di una procedura di *referall*, ha approvato l'utilizzo del desametasone nel trattamento di soggetti, adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età e con un peso di almeno 40 kg) affetti da COVID-19 che necessitano di ossigenoterapia supplementare (sia ossigenoterapia standard sia in ventilazione meccanica). Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole, suggerendo un effetto complessivo di classe.

Per maggiori informazioni anche relativamente ai dosaggi raccomandati e alla durata del trattamento si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi\\_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc).

### **Eparine**

L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta allettato o con ridotta mobilità è raccomandato, in assenza di controindicazioni, dalle principali LG internazionali.

Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia ai pazienti ricoverati, sia ai pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA utilizzando le dosi profilattiche.

Non esistono ad oggi evidenze solide/dati sufficienti per raccomandare un uso routinario di dosi intermedie o terapeutiche di EBPM in alternativa alle dosi profilattiche nei pazienti COVID-19 ricoverati e classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, in assenza di evidenza di manifestazioni trombo-emboliche in atto. In tale setting l'utilizzo di dosi intermedie o elevate potrà essere deciso caso per caso in rapporto al quadro clinico del singolo paziente dopo un'attenta valutazione del bilancio fra i benefici e i rischi o potrà avvenire nell'ambito di studi clinici.

In presenza di manifestazioni tromboemboliche sospette o confermate si dovranno utilizzare le EBPM o le eparine non frazionate a dosaggio terapeutico e per i tempi opportuni da definire caso per caso.

Per quanto riguarda l'eventuale proseguimento a domicilio della tromboprofilassi con EBPM dopo la dimissione, le evidenze disponibili in letteratura sono ancora troppo limitate per poterne raccomandare o meno l'utilizzo, anche se dati preliminari da studi retrospettivi sembrano suggerirne l'impiego in pazienti ad alto rischio, valutando attentamente, caso per caso, il benefico/rischio.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine\\_Basso\\_Peso\\_Molecolare\\_13.05.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_13.05.2021.pdf)

### **Casirivimab e imdevimab**

Casirivimab e imdevimab sono anticorpi monoclonali diretti contro la proteina Spike di SARS-CoV-2. La loro distribuzione è stata resa disponibile ai sensi dell'Art. 5.2 del DL 219/2006. Ad agosto 2021 l'AIFA ha consentito l'utilizzo della combinazione, al dosaggio di 4000/4000 mg, per il trattamento per i pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2.

Le evidenze a supporto di tale indicazione derivano dai risultati di uno dei bracci dello studio RECOVERY, ampio trial clinico randomizzato, in cui l'utilizzo della combinazione casirivimab e imdevimab è stato associato, nella popolazione sieronegativa, ad un beneficio clinico significativo in termini di progressione clinica, inclusa la mortalità, e di tempi di degenza più brevi.

Per maggiori informazioni si consultino le Informazioni per operatori sanitari disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/Informativa\\_hcp.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/Informativa_hcp.pdf).

### **Remdesivir**

Il remdesivir è un farmaco antivirale approvato con autorizzazione condizionata da EMA (*conditional approval*) per il *trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare*. Remdesivir non può essere considerato uno standard di cura consolidato in quanto i dati attualmente disponibili non sono concordanti e complessivamente non dimostrano un chiaro beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica.

AIFA ha stabilito pertanto che l'utilizzo del remdesivir può essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto benefici/rischi, nei soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.

Tutti gli studi concordano sulla mancanza di efficacia nei pazienti più gravi (che richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso device ad alti flussi, ventilazione meccanica -non invasiva/invasiva- o ECMO).

Sebbene nel sottogruppo di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) dello studio registrativo ACTT-1 sia stata dimostrata una riduzione del tempo al recupero e della mortalità, tale risultato non è stato confermato dallo studio Solidarity e dalla metanalisi dei quattro studi disponibili condotta dall'OMS. Sulla base di tali evidenze l'OMS ha formulato una raccomandazione NEGATIVA DEBOLE sull'utilizzo di tale farmaco nell'intera popolazione dei pazienti con COVID-19 a prescindere dalla gravità (*"We suggest against administering remdesivir in addition to usual care for the treatment of patients hospitalised with covid-19, regardless of disease severity; weak or conditional recommendation. A living WHO guideline on drugs for covid-19 | The BMJ"*).

Gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni ed il trattamento a 10, sia nei pazienti con malattia moderata sia nella coorte di malattia grave.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir\\_update01\\_24.11.2020.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_update01_24.11.2020.pdf)

### **Tocilizumab**

Tocilizumab (RoActemra®) è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legarsi in modo specifico ai recettori dell'IL-6 sia solubile (sIL-6R) che di membrana (mIL-6R), dimostrando di inibire i segnali da essi mediati. Già autorizzato in Italia per il trattamento di alcune forme di artrite e della sindrome da rilascio di citochine indotta da linfociti CAR-T, il farmaco è stato inserito nell'elenco dei farmaci di cui alla lista 648/1996 per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con tocilizumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP $\geq$ 75 mg/L).
- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP $\geq$ 75 mg/L).

Tali indicazioni riflettono la popolazione nella quale, in ampi studi clinici randomizzati controllati (RECOVERY e REMAP-CAP), è stato dimostrato un evidente vantaggio in termini di riduzione della mortalità con l'utilizzo di tocilizumab.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267737/Tocilizumab\\_09.06.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267737/Tocilizumab_09.06.2021.pdf).

### **Anakinra**

Anakinra (Kineret®) è un antagonista del recettore dell'IL-1 autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, delle sindromi febbrili periodiche, delle sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS), della febbre mediterranea familiare (FMF), e della malattia di Still.

Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che l'utilizzo di anakinra possa essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con  $pO_2/FiO_2 > 150$ , e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml.

Tale indicazione riflette la popolazione nella quale, in uno studio clinico randomizzato controllato (SAVE-MORE), anakinra ha mostrato un vantaggio in termini di riduzione della mortalità.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Anakinra\\_28.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Anakinra_28.09.2021.pdf).

**Baricitinib**

Baricitinib (Olumiant®) è un JAK-inibitore, già autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della dermatite atopica (quest'ultima indicazione non rimborsata in Italia). In considerazione della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, il baricitinib può essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con baricitinib i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP $\geq$ 75 mg/L).

Le evidenze a supporto dell'utilizzo del baricitinib derivano da due trial clinici randomizzati in cui l'utilizzo di questo farmaco è stato associato ad un beneficio clinico significativo in termini di tempo al recupero clinico (studio ACTT-2) e di mortalità (studio COV-BARRIER).

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Baricitinib\\_28.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Baricitinib_28.09.2021.pdf).

**Sarilumab**

Sarilumab (Kevzara®), inibitore dell'interleuchina 6 (IL-6) autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, condivide con tocilizumab il medesimo meccanismo di azione e il medesimo rationale di utilizzo nel COVID-19. In considerazione della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, l'uso del farmaco può essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP $\geq$ 75 mg/L).
- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP $\geq$ 75 mg/L).

*NB. Sarilumab è disponibile come siringa preriempita per somministrazione sottocutanea. Per la preparazione di una dose da 400 mg da infondere EV, due siringhe preriempite da 200 mg devono essere iniettate in una sacca per infusione da 100 ml di cloruro di sodio 0,9% (capovolgere la sacca almeno 10 volte per garantire un'accurata miscelazione). L'infusione deve avere una durata di almeno 60 minuti.*

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Sarilumab\\_28.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Sarilumab_28.09.2021.pdf).

LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI DA UTILIZZARE IN AMBITO OSPEDALIERO	
Farmaco	Note
Desametasone	● Standard di cura in soggetti che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica)
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio profilattico	● Uso raccomandato, in assenza di controindicazioni specifiche, nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità. ● Nelle fasi avanzate della malattia per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica le più recenti evidenze di letteratura indicano che l'utilizzo di dosi profilattiche potrebbe essere preferito rispetto a dosi intermedie/terapeutiche.
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto	● Uso raccomandato nel trattamento di fenomeni trombotici o trombo embolici del sistema venoso o arterioso. In tale caso le EBPM (e le eparine non frazionate) dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche secondo le indicazioni registrate.
Casirivimab e imdevimab (al dosaggio 4000/4000 mg)	● Pur non rappresentando uno standard di cura consolidato, l'uso di tali farmaci è raccomandato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2. ●
Remdesivir	● Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni.
Tocilizumab	● Uso da considerare solo in pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L).</li> <li>● Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L).</li> </ul>

Anakinra	●	Uso da considerare per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$ , e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) $\geq 6ng/ml$ .
Baricitinib	●	Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, in pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP $\geq 75$ mg/L).
Sarilumab	●	Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP <math>\geq 75</math> mg/L).</li> <li>• Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP <math>\geq 75</math> mg/L).</li> </ul>
Idrossiclorochina/clorochina +/- antibiotico-terapia	●	Non raccomandato nella pratica clinica**
Lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	●	Non raccomandato nella pratica clinica***
Uso routinario di antibiotici	●	Non raccomandato
<p><i>Legenda: verde = standard di cura; giallo = utilizzabile in casi selezionati; rosso= non raccomandato nella pratica clinica</i></p> <p><i>* l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici</i></p> <p><i>** l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici sul territorio</i></p> <p><i>*** Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</i></p>		

## Aspetti organizzativi e clinici delle terapie per la cura del Covid-19



Massimo Andreoni



Andrea Gori



Marco Falcone



Alessandro Signorini

L'uso di antivirali per la cura del Covid-19, anche in relazione alle ricadute organizzative del loro impiego, è stato al centro di un incontro organizzato da *Quotidiano Sanità*. All'incontro hanno preso parte Massimo Andreoni - Professore ordinario malattie infettive Università Roma Due, Andrea Gori - Direttore UOC Malattie infettive Policlinico di Milano, Marco Falcone - Ricercatore in Malattie infettive dell'Università di Pisa, in forza all'Unità operativa di Malattie infettive dell'AouP e Alessandro Signorini - John Cabot University di Roma.

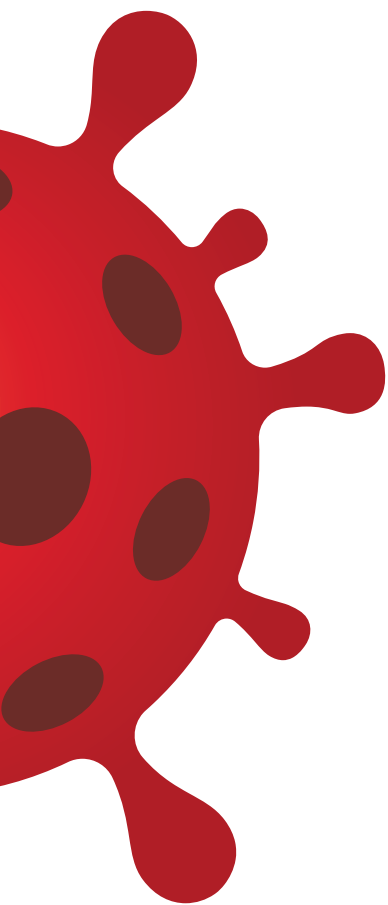
Nelle pagine che seguono vengono sintetizzate le riflessioni offerte e condivise dai quattro esperti e, più in particolare, le maggiori evidenze di come e in che misura diversi modelli organizzativi possono incidere sull'utilizzo degli antivirali e sull'esito terapeutico del loro utilizzo.

La malattia da nuovo coronavirus può avere un decorso molto diverso da una persona all'altra. Alcuni pazienti non presentano sintomi e si accorgono a malapena di essere ammalati. Altri invece necessitano di cure intensive in ospedale a causa del repentino peggioramento delle condizioni. Rispetto all'inizio della pandemia, oggi sono disponibili diverse terapie per trattare l'infezione in maniera più specifica. In particolare, in questi quasi due anni dall'inizio della pandemia, sono state approvate diverse terapie: dal remdesivir, antivirale autorizzato per il trattamento dei pazienti ospedalizzati, a vari anticorpi monoclonali, usati a livello ambulatoriale. Sull'efficacia di entrambi i trattamenti possono influire in modo determinante i modelli organizzativi implementati per la loro somministrazione. Spesso proprio il modello adottato ha rappresentato un ostacolo per il loro miglior utilizzo. Due in particolare gli aspetti organizzativi messi in evidenza durante l'incontro. In primo luogo, le misure per l'identificazione precoce dei pazienti critici sul territorio e una loro rapida presa in carico e un altrettanto rapido avvio al trattamento con i farmaci a disposizione come il remdesivir. In secondo luogo, l'allestimento di aree dedicate negli ospedali per la somministrazione degli anticorpi monoclonali.

La difficoltà nell'individuazione precoce dei pazienti eleggibili ai trattamenti è stato uno dei principali ostacoli all'uso delle terapie approvate. L'individuazione delle persone positive al Covid-19 e più a rischio, affidata al medico di famiglia o alle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA), incaricate della presa in carico domiciliare, non sempre e non in tutte le regioni ha funzionato bene. L'invio dei pazienti dal territorio all'ospedale è stato in molti casi tardivo con la conseguenza di un intervento terapeutico non tempestivo, da cui ne consegue il rischio di una riduzione dell'efficacia del trattamento.

Da questo punto di vista un caso emblematico è quello della Lombardia. Il modello organizzativo che prevedeva l'invio della persona positiva dal





territorio direttamente in ospedale per valutare l'opzione terapeutica migliore tra anticorpi monoclonali o terapia endovenosa con remdesivir ha dimostrato di non funzionare. Il paziente, infatti, entrava in contatto con la struttura ospedaliera o in maniera spontanea o per un aggravamento delle sue condizioni. Quasi mai invece la struttura riceveva dai servizi del territorio la segnalazione dei casi di positività.

Diverso il caso della Regione Toscana, dove il modello implementato prevedeva la firma di una liberatoria da parte di chi si sottoponeva a tampone autorizzando così ad essere contattato da parte delle strutture sanitarie per eventuali approfondimenti o trattamenti. Un meccanismo di tracciamento basato su un'organizzazione ben precisa al centro della quale vi era un collegamento stretto e costante tra strutture territoriali e ospedaliere.

**L'identificazione precoce** dei pazienti è fondamentale per garantire l'efficacia delle terapie disponibili, soprattutto quando si tratta di pazienti a rischio. In questi casi occorre intervenire rapidamente anche se lo stadio dell'infezione non sembra essere particolarmente avanzato, senza aspettare che valori come quelli della saturazione di ossigeno - parametro importante per comprenderne l'avanzamento - scenda al di sotto della soglia critica del 90% (i valori ottimali della saturazione di ossigeno - indice di un corretto scambio gassoso a livello polmonare - si collocano tra il 95% e il 100%).

**Questi pazienti devono** essere automaticamente inviati al ricovero per una valutazione specialistica o alle cure ambulatoriali così da poter intervenire rapidamente con la terapia che può risultare più efficace. Così, i pazienti, anche giovani, ma con varie patologie, diversi fattori di rischio, maggiore rischio di fallimento del vaccino per titoli anticorpali bassi e infezione da varianti, dovrebbero entrare precocemente in un percorso dedicato per decidere l'eventuale trattamento a cui sottoporli. Una prospettiva che fatica a concretizzarsi poiché il ricovero precoce di tutti i malati a rischio (per esempio per sottoporli entro cinque giorni a terapia antivirale con remdesivir) è di difficile attuazione organizzativa, specialmente in momenti di picchi epidemici con molti casi di positività al virus. Lo stesso dicasi per i pazienti più anziani e fragili, con comorbidità, che hanno un maggior rischio di evoluzione negativa perché immunodepressi per i quali servirebbe una maggiore sorveglianza soprattutto in caso di assenza di caregiver. Per questa tipologia di pazienti l'uso ambulatoriale di anticorpi monoclonali potrebbe non essere percorribile, mentre sarebbe più appropriato indicare il ricovero, anche in assenza di polmonite. Infine, i malati più gravi dovrebbero essere inviati al ricovero precoce per l'alto rischio di fallimento della terapia.

**L'individuazione precoce** dei fattori di rischio è abbastanza semplice. Per individuare a chi somministrare gli anticorpi monoclonali, per esempio, è stato fatto un elenco delle comorbidità che espongono il paziente a un alto rischio di evoluzione grave della malattia. Va comunque considerato che, data la complessità del Covid-19, alcuni malati, identificati come 'non a rischio', possono evolvere inaspettatamente verso una forma grave.



**Per quanto riguarda il secondo aspetto organizzativo**, quello della creazione di aree dedicate per la somministrazione degli anticorpi monoclonali, diverse sono state le criticità emerse nonostante l'allestimento di queste aree possa sembrare di più facile implementazione. Vi è stata innanzitutto la necessità di creare strutture ad hoc adeguate, interne agli ospedali e con team dedicati. Si è aggiunta poi la necessità di far arrivare il paziente in ospedale, di mantenerlo in osservazione per un certo periodo di tempo dopo l'infusione della terapia e farlo poi rientrare al domicilio. Ciò ha reso necessario un servizio dedicato di ambulanze, in particolare per quei pazienti non autonomi nei trasferimenti o in condizioni cliniche precarie. Un servizio necessario, inoltre, per far compiere in sicurezza percorsi dedicati all'interno delle strutture ospedaliere.

Un esempio in questo senso è fornito da Pisa dove, con importanti sforzi organizzativi e impiego di risorse consistenti, sono state create aree per la somministrazione delle terapie ambulatoriali nate dalla collaborazione fra gli infettivologi e la medicina di famiglia.

**Diverso il modello implementato in Lazio**, dove vi è stato un diretto coinvolgimento della ASL per informare i medici di famiglia della possibilità di somministrare le terapie ambulatoriali all'interno dei centri ospedalieri, all'interno dei quali era stato predisposto un servizio di assistenza telefonica per la gestione dell'accesso ai trattamenti. Anche in questo caso, a fronte di un numero importante di adesioni al servizio, lo sforzo organizzativo e l'impegno di risorse da parte delle strutture è stato decisamente notevole e ha messo in luce una carenza di personale specializzato in infettivologia sul territorio.

**Soprattutto all'inizio della pandemia**, il Covid-19 ha fatto emergere la profonda spaccatura tra ospedale e strutture territoriali, da cui sono derivati problemi nell'identificazione e nell'invio dei pazienti alle strutture per ricevere la terapia appropriata. L'approccio sanitario si è basato, per molto tempo, su una visione ospedale-centrica ma, negli ultimi 20 anni, complice la necessità di riduzione dei costi, si sono ridotte le capacità assistenziali degli ospedali per rinforzare (questo era l'intendimento) il territorio. Con il risultato, però, che quest'ultimo non si è rafforzato e che gli ospedali non hanno retto all'emergenza pandemica.

**Attraverso il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)**, l'augurio è che si riesca davvero a rinforzare il territorio con competenze specifiche, aprendo strutture in cui inserire professionisti sanitari preparati ad hoc per la gestione del Covid-19 e rafforzando gli ospedali, prevedendo anche il rinnovo del personale, perché in una situazione di emergenza, strutture come le USCA, che pure hanno svolto un lavoro encomiabile, non possono essere l'unica soluzione.

**La frattura tra ospedale e territorio** è stata evidente anche a livello culturale, con medici che non seguivano le regole della medicina basata sulle prove di efficacia (Ebm, Evidence Based Medicine) e che, talvolta, prescrivevano terapie per il Covid-19 senza aver ricevuto una formazione ade-

---

L'augurio è che si riesca davvero a rinforzare il territorio con competenze specifiche, aprendo strutture in cui inserire professionisti sanitari preparati ad hoc per la gestione del Covid-19

guata. Molti, inoltre, non avevano piena conoscenza dei nuovi trattamenti approvati, tanto che non sono stati pochi i pazienti, con tutte le caratteristiche per essere ricoverati, che venivano tenuti a domicilio per la scarsa conoscenza di queste novità e privati di un potenziale efficace trattamento.

**Per operare questa sorta di rivoluzione copernicana** non servono solo investimenti economici sulle strutture sanitarie, ma sono fondamentali la formazione e la programmazione. Bisogna pensare con largo anticipo alle figure professionali di cui necessita il territorio e che devono dialogare con l'ospedale per gestire pazienti cronici da inviare, in caso di acuzie, alle strutture adeguate. Così, la formazione di nuovi infettivologi deve partire dalla previsione del loro impiego nelle strutture ospedaliere e, soprattutto, territoriali che si vogliono istituire, per evitare di formare oggi tanti professionisti che, quando terminerà l'emergenza sanitaria, non saranno più necessari. È quindi fondamentale elaborare modelli organizzativi dinamici, in grado di adattarsi a eventuali futuri contesti pandemici o emergenziali.

**Andando ad analizzare le opzioni terapeutiche** antivirali disponibili, il remdesivir, primo antivirale ad essere approvato per il Covid-19, è stato impiegato molto nelle fasi acute della pandemia ed è oggi usato, ormai, con disinvoltura dai clinici. L'antivirale ha dimostrato di apportare benefici, anche nel caso di pazienti con una malattia grave e in pazienti ad alto rischio. Come mostrano anche alcune evidenze italiane prodotte da Aifa<sup>1</sup>, sulla base dei dati inclusi nel registro di monitoraggio, l'impiego di remdesivir evidenzia importanti benefici, in termini di riduzione dei tempi di recupero della malattia e di riduzione dei tassi di mortalità da Covid-19.

**Come per tutti gli antivirali**, remdesivir esplica la propria efficacia principalmente se viene somministrato con tempestività rispetto all'insorgere dei sintomi. Tempestività che, come detto, non sempre è stata possibile agli esordi della pandemia, quando, con l'arrivo tardivo dei pazienti nelle strutture ospedaliere a causa delle problematiche organizzative evidenziate, le condizioni ormai critiche non permettevano al farmaco di poter agire al meglio.

**L'arrivo tardivo del paziente alle cure** – fenomeno non solo italiano – è stato determinato dalla necessità di mantenere il paziente in attesa a domicilio, monitorando l'eventuale progressione della malattia, per non esacerbare irrimediabilmente la pressione sugli ospedali. Quando poi, però, i malati arrivavano in ospedale, tutte le terapie, in primis quella anti-

1 Pier Paolo Olimpieri, Simone Celant, Antonietta Colatrella, Luca Tomassini, Pierluigi Russo, Mortality after remdesivir treatment of pneumonia in hospitalised patients with laboratory confirmed COVID-19: national data in the Italian real-world practice collected by the AIFA monitoring register. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3800290](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3800290)

rale, l'unica disponibile all'inizio insieme agli antinfiammatori generici, potevano avere minore o nessuna efficacia. A posteriori, dunque, l'attesa domiciliare con feedback quasi esclusivamente telefonico si è rivelata una gestione non appropriata, seppure necessaria dal punto di vista organizzativo, per il ruolo e i risultati che la terapia con remdesivir avrebbe potuto avere.

**Alla luce di dati più consolidati** oggi disponibili, l'uso appropriato di remdesivir suggerisce una somministrazione entro cinque giorni dall'insorgenza dei sintomi. Dall'esperienza della Regione Toscana, per esempio, la mediana di trattamento rispetto alla comparsa dei sintomi è stata di sette giorni e solo circa il 20% dei pazienti è stato trattato entro cinque. Proprio su questi pazienti è stata evidenziata una minore progressione della malattia.

**L'efficacia del remdesivir** è quindi associata alla sua tempestività di somministrazione. Tale tempestività non soltanto porta benefici clinici per il paziente ma può avvantaggiare il sistema sanitario tutto. Un uso appropriato dell'antivirale – come messo in evidenza dallo studio di Ruggeri et al.<sup>2</sup> – può generare, infatti, un impatto significativamente positivo in termini di riduzione di accessi in terapia intensiva e di decessi, con conseguenti risparmi per il Sistema Sanitario.

**Gli anticorpi monoclonali**, approvati da marzo di quest'anno, hanno mostrato una valida efficacia contro il Covid-19 e danno risposte diverse in funzione di quale si utilizza. Sono, dunque, un'arma che ha permesso di evitare ricoveri in una certa numerosità di casi. Sono stati usati, però, in modo frammentario dalle diverse regioni. Secondo l'ultimo monitoraggio dell'Aifa sugli anticorpi monoclonali per Covid, il tasso di utilizzo varia da regione a regione come nel caso delle vaccinazioni. La regione in testa per numero di somministrazioni è il Veneto con 3.703 persone inserite nei registri di monitoraggio. Seguono Lazio (2.903), Toscana (2.463) e Lombardia (1.297).

**Gli anticorpi monoclonali** vengono presi in considerazione solo per i pazienti non ospedalizzati, con sintomi di grado lieve-moderato o che sono ad alto rischio di Covid-19 severa, come gli obesi, i diabetici, le persone con insufficienza renale cronica o con immunodeficienza primaria o secondaria. Le raccomandazioni relative al loro impiego sono comunque cambiate nel tempo. Inizialmente, per esempio, nel Lazio, il fattore di rischio non bastava per raccomandare i monoclonali e si è poi deciso che era necessaria anche l'età anagrafica individuata al di sopra dei 65 anni con un'apertura progressiva all'uso di queste terapie.

2 Ruggeri M. et al., Modello di stima dei costi sanitari e della capacity delle terapie intensive in Italia nel trattamento di pazienti affetti da Covid-19: valutazione dell'impatto di remdesivir. AboutOpen (2020) 7(1):95-102

## 6

## Impatto economico della terapia del Covid-19 con remdesivir: uno studio di stima italiano

**Andando a migliorare le condizioni del paziente, che evita, così, di entrare in terapia intensiva, e riducendo la mortalità, l'antivirale remdesivir ridurrebbe gli effetti negativi della malattia causata dal virus SARS-CoV-2, con risvolti positivi anche sull'impatto economico del Covid-19 a livello di costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (Ssn). A mostrarlo è uno studio italiano, guidato da Matteo Ruggeri, dell'Istituto Superiore di Sanità, e Alessandro Signorini, della John Cabot University di Roma.**

Dall'inizio della pandemia di Covid-19, l'Italia è stato uno dei paesi più colpiti, sia in termini di contagi che di decessi e ricoveri. L'epidemia ha avuto una notevole ricaduta sul Ssn, soprattutto sui pronto soccorso e sulle unità di terapia intensiva, che hanno vissuto una pressione crescente. Dal punto di vista economico, inoltre, nel periodo tra l'1 marzo e il 21 luglio 2020, il costo a carico del Ssn a causa del Covid-19 è stato quantificato in circa 657 milioni di euro, di cui oltre 265 milioni di euro spesi per le giornate di degenza in terapia intensiva, secondo le stime.

A dicembre 2020, periodo in cui è stato fatto lo studio, erano stati identificati un milione e seicentomila casi dall'inizio della pandemia, con oltre 55mila decessi. Circa un anno fa, inoltre, si stimavano 3.230 ricoverati in terapia intensiva su un totale di 8.423 posti letto, pari al 38,3%, in sovraccarico per questi reparti considerando che era abbondantemente sopra la soglia del 30%. Con l'obiettivo di ottimizzare le risorse, è particolarmente importante, dunque, stimare l'impatto di eventuali soluzioni terapeutiche che, nei soggetti sintomatici e che hanno bisogno di essere ricoverati, riducano la probabilità che il paziente entri in terapia intensiva, da un lato consentendo un più rapido recupero dalla malattia e dall'altro risparmiando risorse che potrebbero essere impiegate per trattare altri pazienti, non necessariamente affetti da Covid-19.

In questo ambito, l'antivirale iniettabile remdesivir è stato il primo medicinale approvato in Usa, prima, e in Europa, poi, per il trattamento dei pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da Covid-19, con polmonite e che richiedono ossigenoterapia supplementare.

Per stimare l'impatto di una soluzione terapeutica come remdesivir sulle capacità delle terapie intensive e, in ultimo, sui costi sanitari diretti per gli ospedali, nella gestione dell'emergenza, i ricercatori italiani hanno costruito un modello previsionale. Per farlo, Ruggeri e colleghi hanno strutturato il modello in due fasi, con due obiettivi, ovvero stimare il numero di contagiati totali sulla base della popolazione italiana e stimare i costi sanitari diretti associati al trattamento dei pazienti ricoverati e in terapia intensiva, sia in assenza del ricorso al trattamento con remdesivir sia nella situazione in cui l'antivirale viene somministrato ai pazienti in ossigenoterapia a basso flusso.

L'antivirale iniettabile remdesivir è stato il primo medicinale approvato in USA, prima, e in Europa, poi, per il trattamento dei pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da Covid-19



**Nella prima fase di stima**, è stata prevista, su un orizzonte temporale di 20 settimane, l'evoluzione della pandemia in termini di contagiati, accessi in terapia intensiva e decessi. La frequenza dei pazienti ricoverati, stando ai dati disponibili al momento dell'indagine, era del 6,6%, mentre quella dei ricoverati in terapia intensiva era dello 0,6% sul totale degli infetti. La mortalità, infine, era attorno a un range compreso tra 0,6% e 2,4%.

**Questa simulazione** è servita, poi, a procedere con la seconda fase di stima che ricostruiva il percorso del paziente ricoverato, quindi la probabilità di accesso direttamente in terapia intensiva e la probabilità di evoluzione della malattia in termini di decesso o aumento dell'intensità delle cure necessario.

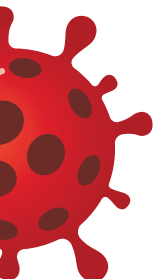
**Per valutare lo scenario** di somministrazione di remdesivir, è stato preso in considerazione il trial randomizzato, controllato e in doppio cieco condotto da Beigel e collaboratori, che ha evidenziato come la somministrazione dell'antivirale ai pazienti in ossigenoterapia a basso flusso riduce il tempo di ricovero (hazard ratio: 1,45; IC 95%, 1,18-1,79) e la mortalità rispetto placebo (hazard ratio: 0,3; IC 95%, 0,14-1,64). Per lo studio italiano, dunque, si è ipotizzato che tra il 50% e il 60% dei pazienti ricoverati per Covid-19 sia eleggibile al trattamento con remdesivir secondo i criteri stabiliti da Aifa per la somministrazione dell'antivirale.

**Dal punto di vista economico**, invece, gli autori della ricerca hanno considerato la durata della degenza come principale fattore nella stima dei costi, mentre per quel che riguardava la spesa per le giornate di degenza, hanno usato la stima della Ragioneria Generale dello Stato, che riporta un valore medio, al giorno, di 674 €, mentre per le terapie intensive hanno preso come parametro il progetto Mattoni del Ministero della Salute, che stima una tariffa minima giornaliera pari a 1.654 €. Per il prezzo del farmaco, invece, è stato considerato il costo di 390 dollari a fiala, uguale per tutti i paesi industrializzati, moltiplicato per cinque giorni di trattamento, quindi un totale di sei fiale.

#### STIMA SU 2.750.000 CONTAGIATI IN 20 SETTIMANE

Senza remdesivir	Con remdesivir
<b>57.000</b> Accessi in terapia intensiva	<b>17.150</b> Accessi in terapia intensiva
<b>16.586</b> Decessi	<b>9.663</b> Decessi

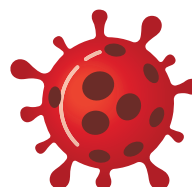
**Dai risultati è emerso che**, in 20 settimane, possono essere stimati, a fronte di circa 2.750.000 contagiati, oltre 57mila accessi in terapia intensiva e 16.586 decessi. La somministrazione di remdesivir nei pazienti, però, sarebbe in grado di ridurre gli accessi in terapia intensiva di 17.150 unità ed evitare 6.923 decessi. Inoltre, l'uso dell'antivirale potrebbe contribuire, anche, a ridurre il tasso di saturazione delle unità di terapia intensiva. Dal punto di vista economico, invece, la terapia con remdesivir potrebbe determinare un risparmio per il Ssn di oltre 431 milioni di euro, principalmente grazie all'effetto sulla riduzione del ricorso alle cure in terapia intensiva.



### Bibliografia

Ruggeri M. et al., Modello di stima dei costi sanitari e della capacity delle terapie intensive in Italia nel trattamento di pazienti affetti da Covid-19: valutazione dell'impatto di remdesivir. *AboutOpen* (2020) 7(1):95-102

**In sostanza**, dunque, il trattamento con remdesivir può non solo ridurre l'onere della malattia, migliorando la salute dei pazienti e riducendo i decessi, ma può anche consentire un risparmio di risorse sanitarie, con una minore durata della degenza ospedaliera e con una riduzione dell'accesso alle terapie intensive, che erano già oltremodo congestionate a causa della pandemia, nel periodo analizzato dallo studio.





# 34

TRATTAMENTO DEL COVID-19

---

## ASPETTI CLINICI E ORGANIZZATIVI



Quotidiano  
Sanità  
edizioni

[www.qsedizioni.it](http://www.qsedizioni.it)  
[www.quotidianosanità.it](http://www.quotidianosanità.it)

Con la sponsorizzazione  
non condizionante di Gilead Sciences



GILEAD