



PRINCIPI DI GESTIONE DEI CASI COVID-19 NEL SETTING DOMICILIARE

Il presente documento comprende alcune raccomandazioni sul trattamento farmacologico domiciliare dei casi lievi e una panoramica generale delle linee di indirizzo AIFA sulle principali categorie di farmaci utilizzabili in questo setting.

1. RACCOMANDAZIONI GENERALI SULLA GESTIONE A DOMICILIO DEI CASI DI COVID-19

Le presenti raccomandazioni si riferiscono alla gestione farmacologica in ambito domiciliare **dei casi lievi** di COVID-19 e si applicano sia ai casi confermati che probabili, secondo la definizione WHO sotto riportata (7/08/2020).

- Caso **confermato**: un caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.
- Caso **probabile**: un caso che presenta criteri clinici compatibili con COVID e abbia avuto un contatto probabile o confermato con un caso certo; un caso sospetto con imaging radiologico del torace suggestivo per COVID-19; un caso con recente insorgenza di anosmia o ageusia non altrimenti spiegabili.

Per caso **lieve** si intende: presenza di sintomi come febbre ($TC > 37^{\circ}C$), malessere, sintomi da raffreddamento (tosse, faringodinia, congestione nasale), cefalea, mialgie, diarrea, anosmia, disgeusia. Nessun segno di dispnea, disidratazione, alterazioni dello stato di coscienza o sepsi. Occorre specificare che i soggetti anziani e quelli immunosoppressi possono presentare sintomi atipici.

Il documento non si occupa di ossigenoterapia. Tale trattamento rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria; per il suo corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche.

Rispetto al trattamento farmacologico:

- non è ad oggi disponibile alcun farmaco che abbia dimostrato in modo solido un'efficacia nel prevenire la comparsa di sintomi o modificare l'evoluzione della malattia nei soggetti asintomatici;
- non esiste attualmente alcun trattamento che abbia dimostrato di essere efficace nei soggetti sintomatici nelle fasi iniziali dell'infezione nel migliorare il decorso clinico o la sua evoluzione.

Nei pazienti asintomatici o con sintomi lievi possono essere formulate le seguenti **Raccomandazioni generali**:

- vigile attesa;
- trattamenti sintomatici (es. paracetamolo);
- idratazione e nutrizione appropriate;
- non modificare terapie croniche in atto (es. terapie antiipertensive o anticoagulanti o antiaggreganti);

- non utilizzare supplementi vitaminici o integratori alimentari (es. vitamine, lattoferrina);
- non somministrare farmaci mediante aerosol se in isolamento con altri conviventi per il rischio di diffusione del virus nell'ambiente

2. LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI DA UTILIZZARE NELLA GESTIONE A DOMICILIO DEI CASI DI COVID-19

FARMACI SINTOMATICI CON UN RUOLO DEFINITO	
Terapia sintomatica	<p>Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso).</p> <p>Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.</p>
FARMACI CHE POSSONO ESSERE UTILIZZATI SOLO IN SPECIFICHE CONDIZIONI	
Corticosteroidi Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/	<p>L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno.</p> <p>Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un benefico clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti. 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.</p> <p>L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato in quei pazienti il cui quadro clinico non migliora entro le 72 ore, se in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia.</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 una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti quali: metilprednisolone 32 mg, prednisone: 40 mg, e idrocortisone: 160 mg.</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>
Eparine Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it	<p>L'uso delle eparine nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida in assenza di controindicazioni e deve essere effettuato al dosaggio profilattico previsto in scheda tecnica</p> <p>L'utilizzo routinario delle eparine non è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo in quanto non esistono evidenze di un benefico clinico in questo setting. È importante ricordare che l'infezione da SARS COV2 non rappresenta una controindicazione</p>

	a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.
FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19	
<p>Antibiotici</p> <p>Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina): https://www.aifa.gov.it</p>	<p>L' utilizzo routinario di antibiotici non è raccomandato.</p> <p>Come regola generale, si ricorda che l' utilizzo di antibiotici non è mai raccomandato per trattare le infezioni virali. In corso di un' infezione virale, il ricorso a tali farmaci può essere considerato solo quando la persistenza della sintomatologia è superiore alle 48-72 ore e il quadro clinico fa sospettare la presenza di una sovrapposizione batterica o quando l' infezione batterica è dimostrata da un esame colturale.</p> <p>La mancanza di un solido rationale e l' assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare in tali pazienti 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>
<p>Idrossiclorochina</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it</p>	<p>L' utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l' infezione*.</p> <p>Numerosi studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per un' inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppur non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell' uso di questo farmaco.</p> <p><i>* l' uso può essere considerato nell' ambito di studi clinici sul territorio</i></p>
<p>Lopinavir/ritonavir oppure Darunavir/ritonavir o cobicistat</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it</p>	<p>L' utilizzo di lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir (/cobicistat) non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l' infezione.</p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un' inefficacia di questi trattamenti.</p>
<p>Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti. Si basano anche sulle Schede Informative AIFA e sono 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: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</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.</p>	



TRATTAMENTI UTILIZZABILI NEI PAZIENTI COVID-19 NEL SETTING OSPEDALIERO

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.

Eparine

L'utilizzo delle eparine può prevedere due differenti condizioni:

- **Uso a dosaggio profilattico** (in accordo alle rispettive indicazioni registrate)
L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG in assenza di controindicazioni. Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia a pazienti ricoverati, sia a pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA. Tale uso può essere considerato uno standard di cura.
- **Uso a dosi intermedie/alte**
L'uso a dosi intermedie/terapeutiche nei casi gravi di COVID-19, classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, può essere considerato valutando il rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente. In particolare, livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC ≥ 4 , della ferritina elevata (> 1000 mcg/L) o un BMI elevato (>30) sembrano essere elementi identificativi di condizioni nella quali l'utilizzo di dosi intermedie/elevate correla con il beneficio clinico anche se non esistono prove da RCT.

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

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_update_01_26.11.2020.pdf/0ae7552a-2bee-3981-eeeb-ae3acc8abe6e.

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_26.11.2020.pdf/242569e8-5ab0-70e6-bd74-9ee3937922b2.

Altri trattamenti

L'uso di farmaci immunomodulatori è tuttora in corso di sperimentazione clinica e non è attualmente possibile definire linee di indirizzo; il loro utilizzo dovrebbe pertanto essere circoscritto all'interno di studi clinici randomizzati. Recentemente FDA ha concesso l'*Emergency Use Authorization* (EUA) per l'utilizzo di baricitinib (inibitore di JAK) in associazione a remdesivir per il trattamento dei soggetti affetti da COVID-19 che richiedono ossigenoterapia supplementare, ventilazione meccanica o ECMO). I dati relativi all'utilizzo di tale combinazione, non ancora pubblicati, non sono al momento sufficienti a raccomandarne l'utilizzo nella pratica clinica.

Evidenze disponibili da studi clinici relativi all'utilizzo di altri agenti immunomodulatori, quali gli anti IL-6 (tocilizumab e sarilumab) non sembrano mostrare un beneficio clinico. Tuttavia sono necessarie ulteriori evidenze per poter definire in maniera conclusiva il ruolo di questi farmaci nella gestione del COVID-19 nei diversi scenari clinici.

**LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI DA UTILIZZARE I
N 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.
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto	●	Uso da considerare nei casi gravi di COVID-19 (classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia) valutando il rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente.
Remdesivir	●	Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni
Terapie immunomodulanti (anti-JAK, anti-IL1, anti-IL6)	●	Non raccomandato nella pratica clinica*
Idrossiclorochina/cloroquina +/- 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>		