



TAVOLO TECNICO ISTITUITO DAL MINISTRO DELLA SALUTE

PROPOSTA DI GESTIONE DEI PAZIENTI IN ONCOLOGIA, ONCOEMATOLOGIA, E CARDIOLOGIA NELLA FASE 2 DELL'INFEZIONE DA COVID-19

LISTA COMPLETA DEGLI AUTORI

Prof. Francesco Cognetti: **Coordinatore**
Presidente Fondazione Insieme contro il cancro
Università La Sapienza di Roma

Prof. Franco Locatelli
Presidente del Consiglio Superiore di Sanità
Delegato dal Ministro

Prof. Paolo Corradini
Presidente Società Italiana di Ematologia Università di
Milano

Prof. Fabio Ciceri
Presidente Gruppo Italiano per il trapianto di midollo osseo
Università "Vita-salute" San Raffaele di Milano

Dott. Giordano Beretta
Presidente Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)
Policlinico Humanitas Gavazzeni Bergamo

Prof. Ciro Indolfi
Presidente Società italiana di Cardiologia Università
di Catanzaro

Prof. Franco Romeo
Presidente Federazione Italiana Cuore e Circolazione Università
Tor Vergata di Roma

Prof. Sergio Abrignani
Università di Milano

Prof. Massimo Galli
Università di Milano

Dott. Francesco Merli
Presidente Fondazione Italiana Linfomi

Dott.ssa Chiara Oltolini
Ospedale San Raffaele -Milano

PROPOSTA DI GESTIONE DEI PAZIENTI ONCOLOGICI NELLA FASE 2

ESTENSORI:

Francesco Cognetti

Presidente Fondazione Insieme contro il cancro

Giordano Beretta

Presidente Associazione Italiana Oncologia Medica

Premesse:

L'improvvisa emergenza determinata dalla pandemia COVID-19 ha causato un improvviso stravolgimento dell'organizzazione delle strutture ospedaliere, che ha coinvolto servizi e personale sanitario per fornire assistenza ad un numero enorme di pazienti affetti dall'infezione. Ciò ha prodotto notevoli ripercussioni negative nell'assistenza ai pazienti oncologici quali:

- Ritardi o cancellazioni negli interventi di chirurgia oncologica, dovuti all'affollamento delle terapie intensive.
- Notevole diminuzione delle visite ambulatoriali per effetto dell'annullazione soprattutto delle visite di controllo in pazienti in follow-up.
- Sospensioni delle attività di screening, più marcate per i nuovi soggetti da avviare alle indagini di diagnosi precoce, ma anche consistenti per quelli già in corso di screening (dati Nomisma).
- Sospensione di trattamenti medici utili (circa il 20%) da parte di pazienti preoccupati di poter contrarre l'infezione in ospedale.
- Diversa modulazione dei trattamenti medici decisi dagli oncologi in pazienti fragili già pretrattati.

Per il nostro Paese non esistono dati circa l'effetto determinato dal complesso di queste evenienze. Dati di uno studio dell'University College di Londra prevedono in Inghilterra un aumento del 20% nella mortalità per cancro nei prossimi 12 mesi (18.000 morti in più). Questi dati

naturalmente sono complessivi e si riferiscono anche a pazienti con neoplasie ematologiche.

Per quel che riguarda il paziente affetto da tumori solidi, dati non definitivi su casi sporadici sembrano suggerire un maggiore rischio nei pazienti oncologici di contrarre l'infezione, ma non è disponibile nessuna esperienza sistematica che risponda con certezza a questo quesito; anzi dati recenti sembrano confermare che il rischio di contagio non aumenta per il cancro in sé ma piuttosto per l'effetto di alcuni trattamenti. È però certo che i pazienti oncologici soprattutto se sottoposti a trattamenti di chemioterapia hanno un decorso più sfavorevole dell'infezione con una più alta incidenza di complicanze (rischio di ospedalizzazione superiore di circa 4 volte rispetto a soggetti di età comparabile) ed una maggiore letalità. In ambito pediatrico, dai dati finora disponibili non emerge alcun aumento di rischio di mortalità dei pazienti infettati da SARS-CoV-2.

In particolare è da sottolineare che questo maggior rischio sembra riguardare in gran parte pazienti con neoplasie polmonari (28% dei pazienti analizzati in una serie riportata). Recenti osservazioni fanno ritenere che l'immunoterapia con agenti anti-PD1 e anti-PDL1 possa svolgere una interferenza negativa nella patogenesi del COVID-19, attraverso una esacerbazione della risposta infiammatoria, e ciò non solo per la sovrapposizione nelle due patologie della genesi della polmonite interstiziale.

Inoltre in analogia a quanto prospettato nel documento SIE –GITMO per i pazienti più fragili, cioè quelli sottoposti a procedure di trapianto e di trattamento intensivo aplastizzante o immunoterapia con deplezione del compartimento B-cellulare, anche i pazienti affetti da tumori solidi in trattamento citotossico per i quali è prevista una profilassi con fattori di crescita granulocitaria hanno maggior rischio di complicazioni da COVID-19 e quindi dovranno ricevere attenzioni e precauzioni maggiori.

Per quanto riguarda i tumori solidi, non esistono riportate dai Centri di Oncologia Medica Italiani esperienze sistematiche ed analitiche circa la gestione ed i trattamenti di pazienti durante l'esplosione dell'epidemia COVID-19, ma solo locali segnalazioni sui livelli dell'attività oncologica e sugli strumenti e le misure adottate per ridurre il contagio tra il personale ed i pazienti. Sono state, invece, prodotte dalle Società Scientifiche Nazionali (AIOM SICO ed AIRO), da ASCO e dal Gruppo "Cancer Care Europe" documenti generali soprattutto riguardanti utili norme comportamentali ed

indicazioni nemmeno troppo specifiche su trattamenti oncologici ed anche di supporto. Invece le linee guida prodotte dall'ESMO sono molto più articolate e redatte specificamente per singole patologie e setting di pazienti; a queste ultime si rimanda per l'acquisizione di maggiori dettagli. Da tenere in considerazione anche il PDTA della Rete Oncologica Veneta nei pazienti oncologici e pandemici SARS- COV-2 che contiene utili elementi per la gestione clinica dei pazienti oncologici.

Non esiste nessuna survey che abbia testato il livello di applicazione negli ospedali italiani di tutte queste raccomandazioni, anche perché sono molte le unità di Oncologia Medica distribuite sul territorio nazionale e si ritiene che in molte di queste sia pesato maggiormente nelle decisioni di tipo organizzativo l'indirizzo dei Direttori Generali e dei Direttori Sanitari. In realtà gli oncologi italiani hanno finora adottato un criterio molto empirico per cercare di raggiungere il punto di equilibrio tra cura del cancro e protezione dalla pandemia.

Naturalmente è da considerare l'ampia variabilità per numero di pazienti infetti e per accesso a risorse e servizi nei vari contesti ospedalieri italiani registrati anche in Ematologia, situazione quindi riferibile anche alle oncologie mediche ed anche la necessità che noi abbiamo avuto di evitare la sospensione o dilazione di terapie che hanno un impatto rilevante sull'outcome dei pazienti oncologici.

Obiettivi del documento:

- Disegnare modalità organizzative e percorsi atti a ridurre al minimo il rischio di infezioni nei pazienti e nel personale sanitario.
- Garantire la continuità delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche con particolare riguardo alle terapie salvavita.
- Adottare misure che consentano la più rapida individuazione di soggetti positivi allo scopo di provvedere immediatamente al contenimento del contagio in ambito ospedaliero ed all'interno delle unità di Oncologia Medica e più in generale nei reparti oncologici.

Misure per i pazienti

Tutti i pazienti oncologici seguiranno percorsi specifici dedicati e separati rispetto a quelli degli altri pazienti. Tali percorsi sono da considerarsi analoghi a quelli previsti per i pazienti ematologici, nel precedente capitolo. Saranno inoltre adottate le stesse misure di igiene ambientale, di protezione individuale e di igiene personale sia per i medici che per i pazienti già descritti nel capitolo della gestione dei pazienti oncoematologici.

I pazienti quindi in base alla loro situazione clinica vengono così raggruppati:

- 1. Pazienti in follow-up o anche pazienti in riabilitazione oncologica**
- 2. Pazienti in trattamento oncologico attivo (in regime ambulatoriale o di DH)**
- 3. Pazienti che necessitano di ricovero ordinario**
- 4. Pazienti in trials clinici**

1. Pazienti in follow-up o anche pazienti in riabilitazione oncologica

I pazienti in follow-up vengono sottoposti a tampone solo se sintomatici.

A questi pazienti viene proposta la modalità di “follow-up” da remoto. I pazienti che accetteranno tale modalità invieranno l’esito degli esami da esaminare a cura del personale medico (posta elettronica dedicata). Segue contatto telefonico o consultazione in telemedicina ove possibile e/o si renda indicato a giudizio del medico. Della prestazione ci sarà traccia nella cartella cartacea od elettronica. Queste prestazioni dovrebbero prevedere piattaforme omogenee tra i vari ospedali e meccanismi amministrativi che regolano queste attività. Ove il medico dovesse ritenerlo necessario, il paziente viene convocato per visita ed esame obiettivo che avverrà previo triage all’accesso.

2. Pazienti in trattamento oncologico attivo (in regime ambulatoriale o di DH)

Tutti i pazienti ad ogni accesso vengono sottoposti a Triage: durante la valutazione verrà registrata l’eventuale presenza o sviluppo nei giorni precedenti di episodi febbrili, tosse o dispnea.

L'anamnesi sarà raccolta riguardo a possibili contatti a rischio, sarà rilevata la temperatura corporea ed eventualmente anche la saturazione di ossigeno. All'accesso tutti i pazienti indosseranno mascherina chirurgica ed eseguiranno disinfezione delle mani. L'esecuzione del tampone sarà modulata anche in funzione della curva epidemica e dei contagi in quella particolare area, in quel dato periodo. Certamente nei pazienti sottoposti a terapia ad impatto linfocitopenizzante o immunoterapia l'esecuzione del tampone dovrà essere sempre considerata. Anche i caregivers di questi pazienti dovrebbero periodicamente essere sottoposti a tamponi. In attesa del referto i pazienti attenderanno in appositi locali, ovvero verranno inviati al proprio domicilio. Ricordiamo che il tampone ha una sensibilità che si aggira intorno al 70% e quindi la sua negatività non significa certezza dell'assenza dell'infezione.

Nei pazienti che non hanno in corso terapie linfocitopenizzanti o che siano in prima diagnosi si può considerare l'opportunità di effettuare un test sierologico per poi considerare solo i positivi come sospetti da sottoporre a tampone però considerando che un soggetto può essere infettivo senza avere avuto una risposta anticorpale. Questo andrebbe valutato in funzione di ridurre il numero dei tamponi effettuati, ma non si può escludere allo stato delle attuali conoscenze che un soggetto possa essere infettivo senza aver avuto una risposta anticorpale.

L'accesso degli accompagnatori nei locali ove vengono svolte attività ambulatoriali o di DH non è consentito, tranne nei casi di manifesta non autosufficienza del paziente. In questo caso sarà consentito un solo accompagnatore che dovrà sottoporsi alle seguenti regole: 1) essere asintomatico, 2) avere la mascherina chirurgica, 3) avere mani lavate e disinfettate, 4) distanziamento di almeno un metro tra le persone.

È difficile, in assenza di dati, fornire una raccomandazione precisa, ma si può suggerire che tutti i cicli che causano leuco-linfocitopenia dovrebbero prevedere il tampone ad ogni ciclo.

Se invece il tampone è positivo, il paziente non accederà alla struttura e verrà allertato, ove asintomatico, il medico di Medicina Generale, il quale provvederà ad avviarlo al percorso previsto in questi casi attraverso i dipartimenti di prevenzione territoriale. Se sintomatico il paziente verrà trasferito in un reparto COVID specifico e verranno sospese le cure oncologiche fino a negativizzazione.

3. Pazienti che necessitano di ricovero ordinario

Tutti i pazienti che necessitano ricovero, d'urgenza o programmato, saranno sottoposti a tampone per COVID-19 preferibilmente prima del ricovero, con risultato entro poche ore (massimo 12 ore). RICORDIAMO CHE IL TAMPONE HA UNA SENSIBILITA' DI CIRCA IL 70% E QUINDI LA SUA NEGATIVITA' NON SIGNIFICA CERTEZZA DELL'ASSENZA DELL'INFEZIONE NEI GIORNI SUCCESSIVI.

Se il paziente, per motivi vari, è già ricoverato, sarà posto, laddove possibile, in isolamento (stanza singola) fino a comunicazione di risultato negativo del tampone. Verranno in questo periodo utilizzate tutte le misure di protezione individuali e tutte le procedure di sicurezza per la gestione del paziente positivo a COVID-19.

Il tampone verrà effettuato ad ogni ricovero, in caso siano previste terapie ad impatto linfodepletante o presentino sintomi potenzialmente indicativi di infezione da SARS-CoV2. Qualora il risultato fosse negativo, si prosegue come previsto dal percorso terapeutico programmato.

Qualora il risultato del tampone fosse positivo, il degente verrà trasferito, se sintomatico, in reparto specifico per il trattamento di pazienti COVID e verranno sospese le cure oncologiche fino a negativizzazione.

Nel caso di paziente positivo e asintomatico, il paziente verrà inviato a casa in isolamento con eventuale terapia infettivologica, tranne che la procedura oncologica non sia differibile, ed in questo caso sarà ricoverato in un reparto COVID specifico.

In assenza di dati di letteratura che supportino il proseguo del trattamento oncologico in pazienti COVID positivi e asintomatici, le cure oncologiche possono essere considerate, ma a giudizio del medico e solo in condizioni di particolare eccezionalità.

In ospedale deve essere modulato l'accesso a visitatori esterni per i ricoverati, sulla base della curva epidemica nella particolare area.

4. Pazienti in trials clinici

Le sperimentazioni cliniche non devono essere interrotte nei pazienti già arruolati. Il monitoraggio dei pazienti in corso di sperimentazione clinica, ove possibile, può essere effettuato da remoto, secondo quanto indicato da ogni singolo studio.

L'attivazione di nuovi studi sarà accuratamente valutata sulla base della loro reale importanza. È ovvio che il percorso di questi pazienti è lo stesso rispetto ai pazienti di cui ai punti 2 e 3.

Distribuzione diretta o consegna a domicilio dei farmaci

E' auspicabile l'attivazione di prescrizioni terapeutiche per tre mesi, al fine di limitare il numero di accessi del paziente o in alternativa del familiare. Tale prescrizione può essere disposta solo dal Medico Oncologo dopo visione degli esami necessari e contatto telefonico al fine di accertare eventuali controindicazioni al trattamento. È da incentivare in questi casi la consegna a domicilio del farmaco prescritto per le terapie orali e/o terapie di supporto di semplice esecuzione.

Screening oncologici

Come segnalato in una recente survey di Nomisma notevoli ritardi si sono accumulati in questi mesi dopo lo stop sugli screening oncologici. L'attività degli screening oncologici (mammella, colon-retto, e cervice uterina) deve essere immediatamente ripresa, sia per l'avvio agli screening di nuovi soggetti, sia per la continuazione degli screening già in corso.

Il mancato rapido avvio di questa attività infatti potrà determinare in futuro un aumento consistente della mortalità per questi tumori.

I soggetti sottoposti a screening oncologico ricevono prima dell'esecuzione dell'esame di screening il Triage per COVID-19.

Misure per gli operatori sanitari e per gli amministrativi che hanno contatto con i pazienti

In molte oncologie d'Italia si stanno facendo dei tamponi periodici agli operatori sanitari: questo sarebbe un utile e auspicabile approccio per non contagiare inavvertitamente i pazienti, ridurre la diffusione della epidemia sul territorio e programmare il lavoro. Non tutte le Regioni hanno le stesse regole. Per noi professionisti sarebbe fortemente auspicabile la uniformità dei criteri. L'OMS e molti lavori scientifici sottolineano il ruolo importante nella diffusione dell'infezione da parte degli asintomatici. In questo contesto va considerata la particolare fragilità dei nostri pazienti che non possono certo essere paragonati alla popolazione generale. Un recente lavoro apparso su Nature Medicine segnala la infettività importante che è presente nelle 48-72 ore che precedono i sintomi anche lievi e quindi appare evidente che molte persone infettanti possono circolare in una fase in cui non hanno sintomi e questo è particolarmente pericoloso nel contesto di un reparto di oncologia medica.

È molto difficile in assenza di evidenze scientifiche robuste dare dei suggerimenti e quindi verranno fatte delle proposte basate sulle conoscenze attuali della sierologia e della replicazione virale nelle vie respiratorie. Sebbene vari studi indichino il ruolo dei soggetti asintomatici nel trasmettere la infezione non è noto quanto un soggetto asintomatico con tampone positivo possa essere infettante se applica le misure di prevenzione e se il paziente è protetto da mascherina, igiene delle mani e quando possibile distanziamento. I dati di uno studio recente condotto nell'Ematologia e nelle Oncologie dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano indicano quanto segue: su 438 test sierologici rapidi, effettuati su 234 operatori sanitari asintomatici o paucisintomatici il 9.4% è risultato positivo (5.7% negli asintomatici e 27.5% nei paucisintomatici); di questi il 32% aveva un tampone positivo ed era quindi potenzialmente infettante.

Le indicazioni che ci sentiamo di dare sono:

1. Tutti gli operatori paucisintomatici dovrebbero fare subito il tampone con eventuale sierologia ed essere esentati dal servizio fino all'esito.
2. Fino a quando continua la circolazione del virus, documentata da nuove infezioni nella loro area geografica, tutti gli operatori asintomatici dovrebbero fare un esame sierologico per misurare anticorpi anti SARS-Cov2. Gli operatori asintomatici con sierologia positiva

devono eseguire il tampone, se questo è negativo ripeterlo entro 24 ore. Se di nuovo negativo saranno considerati esposti che hanno risolto l'infezione senza segni di malattia.

3. Se il primo screening sierologico è negativo, fino a quando continua la circolazione del virus, si dovrebbe fare regolarmente un tampone a tutto il personale e non ripetere più la serologia se non dopo tampone positivo.

In assenza di studi scientifici controllati è difficile dare una tempistica di esecuzione della sierologia o dei tamponi, ma considerando alcuni criteri pratici ed il tempo in cui si manifestano gli anticorpi o in cui il tampone presenta una positività, si potrebbe proporre una sierologia ogni 15-21 giorni o un tampone ogni 7-14 giorni. Ovviamente queste tempistiche dipenderanno anche dalle indicazioni delle autorità preposte che saranno compatibili con il numero di tests che ogni Regione sarà in grado di effettuare e con la epidemiologia della infezione in quell'area.

Contatti di casi accertati

In questi casi è da favorire il "contact tracing" anche da parte degli oncologi, con riferimento soprattutto ai contatti interni, al fine di evitare o ridurre significativamente la diffusione del contagio negli ospedali in generale e nei reparti oncologici in particolare.

Per i contatti stretti di casi accertati vanno seguite le disposizioni ministeriali vigenti. Inoltre sarebbe opportuno fare il tampone di sorveglianza ai pazienti, ai loro caregivers e agli operatori sanitari.

Chirurgia oncologica e terapia intensiva

Anche la chirurgia oncologica dovrà essere svolta in unità COVID-free, con la necessità di sottoporre a tampone tutti i pazienti candidati ad un intervento entro 48 ore prima dell'atto operatorio. Come sottolineato da diverse linee guida, dovranno essere evitati trattamenti chirurgici particolarmente aggressivi in pazienti con malattie estese, che presentano elevati rischi di mortalità e scarse possibilità di incidere sull'outcome dei pazienti; vanno considerate in questi casi modalità alternative di trattamento (radioterapia o chemio-radioterapia) in considerazione dei singoli casi clinici ed in accordo con il giudizio degli specialisti che concorrono alle decisioni terapeutiche in questi pazienti.

A questo riguardo si condivide il programma di stabilizzare in maniera definitiva i posti letto in terapia intensiva che sono stati creati nel periodo dell'emergenza allo scopo di riservare un adeguato numero di questi letti per gli interventi di chirurgia oncologica.

Medicina del Territorio

Buona parte delle criticità emerse durante l'emergenza COVID-19 si riferiscono a carenze relative alla Sanità pubblica territoriale che inevitabilmente hanno determinato un sovraffollamento degli ospedali. Per quel che attiene all'assistenza oncologica si ritiene che una serie di attività quali i follow-up dei pazienti non più in trattamento, le attività di screening e di riabilitazione oncologica, come anche tutte le problematiche attinenti alla gestione delle cronicità, possono essere gestite in Strutture Sanitarie territoriali ad hoc di nuova istituzione con una forte e strutturata collaborazione tra specialisti ospedalieri e medici di Medicina Generale.

Tali strutture ed il personale sanitario in queste operante potranno anche integrare nuovi modelli organizzativi e svolgere un ruolo nei pazienti sottoposti a cure palliative (assistenza domiciliare e strutture residenziali) in collaborazione con le organizzazioni no profit addette a questi servizi.

Telemedicina

Vanno senza dubbio incentivate forme di telemedicina, soprattutto per i pazienti in follow-up o per quelli sottoposti a trattamenti orali in trattamento presso il loro domicilio. Tali modalità di monitoraggio però dovrebbero prevedere piattaforme omogenee tra i vari ospedali e meccanismi amministrativi che regolino questa attività che durante la pandemia è stata impropriamente esclusivamente svolta via telefono o email.

Rivalutazione dei programmi terapeutici

I programmi di trattamento medico in corso di pandemia sono stati modificati al fine di adattare gli standard terapeutici alla necessità di minimizzare il numero di accessi ospedalieri e di ricoveri, e inoltre al fine di prevenire le complicazioni delle terapie oncologiche capaci di aumentare la morbilità e la letalità da COVID.

In ordine al primo obiettivo molti centri di Oncologia Medica hanno adottato strategie più

conservative di trattamento, sostituendo alcune somministrazioni endovenose con trattamenti orali o sottocutanei o passando dalla somministrazione endovenosa di più farmaci citotossici alla mono- chemioterapia o a terapie di mantenimento una volta raggiunta la risposta, ovvero sospendendo temporaneamente le terapie in caso di stabilità di malattia, salvo poi riprenderle al momento della progressione (schedule stop and go).

Per quel riguarda il secondo obiettivo, è stato da molti centri adottato il sistema di descalare le dosi dei farmaci citotossici al fine di ridurre l'incidenza, la gravità e la durata della neutropenia, ovvero evitando seconde o successive linee di trattamenti con intenti palliativi, od anche somministrando terapie metronomiche meglio tollerate e meno rischiose.

Del resto era già ben noto che pazienti in corso di chemioterapia sono a maggior rischio di complicanze severe dell'influenza.

Dubbi sono poi emersi anche sull'uso dei fattori di crescita leucocitari in pazienti a rischio di severe neutropenie per il fatto che questi agenti stimolano la reazione granulocitaria ma possono, durante una pandemia virale, deprimere la risposta linfocitaria così diminuendo l'immunità antivirale piuttosto che rafforzarla.

Una particolare attenzione dovrà essere posta alla selezione dei pazienti per trattamenti di linee successive in patologie resistenti al trattamento, soprattutto se fragili (ECOG PS \geq 2) e/o anziani e con malattia bulky. Gli standard di trattamento negli altri pazienti devono essere subito ripristinati ed attuati con continuità.

Dovrà poi essere considerato un uso più esteso dei test genomici con capacità già dimostrata di markers prognostici e predittivi di attività o di tossicità dei trattamenti oncologici.

La ricerca traslazionale e clinica dovrà anzi essere sempre più attiva nella continua individuazione di nuovi markers biologici e molecolari che abbiano queste caratteristiche e che indirizzino una quota parte sempre maggiore di pazienti verso forme avanzate di medicina personalizzata. Tali strategie infatti sono le uniche in grado di aumentare la selettività dei trattamenti con il risultato della massima efficacia e minima tossicità e minore esposizione agli effetti di pandemie infettive.

Vaccinazioni

Tenendo presente che la infezione da COVID-19 potrà avere una recrudescenza nel periodo autunnale e invernale si suggerisce di vaccinare per la influenza e lo streptococco tutti i pazienti, i

loro caregivers e gli operatori. Tenendo a mente quanto detto prima sul rischio di scarsa risposta immunitaria al vaccino.

Associazioni dei pazienti

Tutte le associazioni dei pazienti saranno consultate e sarà offerta loro la possibilità di partecipare attivamente alla pianificazione e allo svolgimento di questi processi. Infatti, il ruolo delle associazioni è cruciale in questa fase di riorganizzazione dell'assistenza oncologica nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Burki TK *Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic Lancet Oncol.* 2020 Apr 2. pii: S1470-2045(20)30217-5. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30217-5.
- 2 Al-Shamsi et al: *Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. Oncologist.* 2020 Apr 3. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213.
- 3 Desai A et al; *COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis JCO Global Oncology no. 6 (2020) 557-559.* Published online April 6, 2020.
- 4 Zhang, I et al; *Clinical characteristics of covid 19 infected cancer patients. A retrospective case study in three different hospitals within Wuhan, China Ann.*
- 5 El Ramahi, R. and A. Freifeld, *Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients.* J Oncol Pract, 2019. 15(4): p.177-184.
- 6 Liang, W., et al., *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.* Lancet Oncol, 2020.
- 7 Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/cancer.htm>.
- 8 Lambertini M et al; *Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective ESMO Open.* 2020 Mar;5(2). pii:e000759.doi: .1136/esmoopen-2020-000759.
- 9 Van de Haar, Hoes L. R., Coles C., Seamonk et al., *Caring for patients with Cancer in the*

COVID-19 era, Nature Medicine 26, pp. 665-671, 2020.

10 Magee DE et al; *Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials*. Ann Oncol. 2020 Jan;31(1):50-60. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.008. Review.

11 Hanna T et al; *Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic*. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Apr 2. doi: 10.1038/s41571-020-0362-6.

12 Lawler M., Lai A., Davie C., et al: *The COVID-19 emergency in England analysis in cancer patients*, UCL study will DATA-CAN, 29 aprile 2020 Report.

LINEE GUIDA SOCIETÀ SCIENTIFICHE

1. <https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer/covid-19-useful-resources>
2. COVID-19 Clinical Oncology Frequently Asked Questions (FAQs) Last Updated – March 12, 2020 <https://practice.asco.org/new-resource-asco-answers-covid-19-clinical-oncology-questions>
3. Available from: <https://www.aiom.it/il-trattamento-del-tumore-in-regime-di-emergenza-covid19/>

RIFERIMENTI NORMATIVI, CIRCOLARI MINISTERO DELLA SALUTE E NOTE REGIONALI

1. Min San Circolare 7492 27 mar 2020 Raccomandazione per la gestione di pazienti immunodepressi nel nostro paese in corso di emergenza Covid 19.
2. Min San 0007023--DGPROGS-MDS-P 10/03/2020 Raccomandazioni per la gestione dei pazienti oncologici e onco-ematologici in corso di emergenza da COVID-19
3. Conte PF et al; PDTA Rete Oncologica Veneta: Pazienti oncologici e pandemia SARS-COV-2.

PROPOSTA DI GESTIONE DEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI NELLA FASE 2

ESTENSORI:

Paolo Corradini
Presidente SIE

Fabio Ciceri
Presidente GITMO

Abbiamo raccolto in sintesi le misure di gestione ricavate dall'esperienza di alcuni dei nostri Centri che stanno affrontando le esigenze di continuità dell'attività terapeutica di oncoematologia e trapianto a fronte della pandemia COVID-19. Queste raccomandazioni tengono conto di alcuni suggerimenti pervenuti dal Ministero della Salute, dall'EBMT (*European Blood and Marrow Transplantation Group*), dal Gruppo Italiano Trapianto di Midollo (GITMO), dalla Fondazione Italiana Linfomi (FIL), dagli infettivologi, immunologi e dalla poca letteratura disponibile. Il nostro documento non è una formale linea guida e non può essere stilato come tale, ma vuole essere un insieme di suggerimenti della Società Scientifica di Ematologia (SIE) per cercare di essere utili ai pazienti e alla comunità ematologica italiana. Il presupposto è che i nostri pazienti, in quanto particolarmente immunodepressi, abbiano un rischio maggiore di infezione severa e, quindi, possano essere costretti ad interrompere delle terapie curative o possano presentare una maggiore mortalità da COVID-19. Siamo nel contesto di una situazione ancora seria, con un rischio concreto di future riaccensioni dell'epidemia in assenza di terapie efficaci e di una vaccinazione di massa, quindi tutti cerchiamo di fare proposte che possano essere utili prima ai pazienti perché sono più fragili e poi agli operatori sanitari e alla popolazione.

Facendo una sintesi di tutte le opinioni che abbiamo ricevuto dagli ematologi italiani possiamo dire che gli obiettivi generali condivisi nella nostra comunità professionale sono la prosecuzione delle terapie salvavita per i pazienti oncoematologici e la sicurezza degli operatori sanitari. Purtroppo ci sono già stati molti decessi in entrambe le categorie.

In particolare, si ritiene di massimo rilievo la realizzazione di un livello di protezione dell'ambiente con **obiettivo "COVID-19 free" dei pazienti e del personale negli ambulatori e nelle Unità cliniche di degenza ordinaria e day hospital di Ematologia e di Trapianto.**

Misure per i pazienti:

1. Percorso dei pazienti ambulatoriali asintomatici

I pazienti disinfettano le mani e mettono la mascherina chirurgica entrando in ospedale e disinfettano nuovamente le mani prima di accedere nell'area ambulatoriale. In sala di attesa stanno ad almeno un metro di distanza (è importante che le sale d'attesa siano predisposte in modo che i posti a sedere accessibili rispettino questo criterio); gli accompagnatori non hanno accesso all'area ambulatoriale, se non in caso di pazienti non autonomi. I medici visitano con mascherina chirurgica e guanti monouso o mani disinfettate con gel alcolico.

2. Definizione di percorsi separati per pazienti ambulatoriali paucisintomatici (cefalea, anosmia, ageusia, nausea, diarrea, mialgie, astenia) o con sospetto di infezione in atto delle vie respiratorie (rinorrea, faringodinia, tosse, dispnea) o febbrili.

Devono venire in ospedale solo se necessario, attuando, quanto più possibile, misure di telemedicina. E' utile contattare i pazienti il giorno prima del controllo ambulatoriale per accertarsi della presenza/assenza di sintomi attribuibili a COVID, in modo da poter evitare visite non strettamente necessarie o pre-allertare l'attivazione di percorsi dedicati in caso di necessità. Tutti i pazienti devono provvedere all'igiene delle mani con gel alcolico e indossare la mascherina chirurgica come sopra. E' opportuno eseguire un triage all'ingresso in ospedale per identificare fin da subito i casi sospetti, che devono essere avviati direttamente ad un percorso dedicato (ascensori dedicati, sale d'aspetto dedicate). In area ambulatoriale, è necessario l'isolamento in una area COVID-dedicata dei pazienti sintomatici in attesa di visita ed esecuzione del tampone (prima faringe e poi le due narici con lo stesso tampone). Nel caso in cui il sospetto emerga invece durante la visita ambulatoriale ematologica, il paziente deve immediatamente lasciare l'ambulatorio di ematologia ed essere accompagnato nella sala di attesa dedicata in area COVID. L'ambulatorio deve essere sanificato prima di potervi accedere con altri pazienti ematologici non sospetti. Dopo la valutazione medica, se i pazienti presentano ossimetria >95 e sintomi di modesta entità, vengono rimandati in autoisolamento a domicilio in attesa dell'esito del tampone e della eventuale sierologia e della successiva decisione clinica. E' importante stabilire un contatto telefonico giornaliero paziente, coinvolgendo il medico di medicina generale, per seguire l'andamento clinico in quanto l'infezione può evolvere ed aggravarsi o risolversi. Il medico visita i

pazienti sospetti con le protezioni individuali (guanti, mascherina FFP2, occhiali o maschera facciale, camice monouso, sovrascarpe e cuffia monouso). I pazienti sospetti vanno visitati in un ambulatorio dedicato o dopo aver visitato tutti i pazienti asintomatici. Tali locali andranno poi sanificati.

3. Pazienti ricoverati con sospetto di infezione in atto delle vie respiratorie.

Tutti i pazienti sospetti vengono ricoverati in un'area di sorveglianza dedicata in attesa di tampone, dove devono essere trattati come infetti fino ad esito del tampone o fino a quando non si chiarisce la diagnosi; solo nel caso in cui sia impossibile avere un reparto dedicato, i pazienti vengono ricoverati nel reparto di ematologia (in camere singole non a pressione positiva) e trattati come infetti fino a prova contraria. Nell'area di degenza, i pazienti con sospetta infezione devono indossare mascherine chirurgiche ogni qualvolta del personale entri nella stanza. Il personale medico e infermieristico deve seguire le linee guida ministeriali di protezione nei casi sospetti (doppi guanti, mascherina FFP2, occhiali o maschera facciale, camice monouso, sovrascarpe e cuffia monouso). Una volta diagnosticata l'infezione il paziente verrà avviato ai reparti COVID preposti. Nel caso di pazienti con tampone negativo all'ingresso, ma con quadro clinico che non migliora o peggiora dopo 72 ore di terapia e senza altri isolamenti che giustifichino il peggioramento, è utile ripetere il tampone e qualora indicato il BAL (sono descritti casi di COVID con primo tampone negativo o con tamponi negativi e broncolavaggio (BAL) positivo). Sono pazienti da gestire in strettissima collaborazione con l'infettivologo.

Ricordiamo anche che il paziente che ha superato la fase clinica più impegnativa di COVID può rimanere positivo per la presenza di virus nei secreti e quindi potenzialmente trasmettere l'infezione per un tempo che non è ancora del tutto definito e quindi anche ben oltre le due settimane. Anche se gli studi sul potenziale infettante del virus dopo le 3-4 settimane sono in corso ed al momento non ci sono dati conclusivi e quindi non sappiamo se l'RNA virale che viene rilevato corrisponda ad un virus completo e infettivo. In ogni caso, dal momento in cui viene dichiarata la guarigione clinica (apiressia da oltre 72 ore, frequenza respiratoria a riposo <22 atti/minuto, miglioramento radiologico), bisogna prevedere a distanza di 14 giorni l'esecuzione di 2 tamponi di controllo da effettuarsi ad almeno 24 ore di distanza l'uno dall'altro; se entrambi negativi si ottiene la guarigione clinica e virologica.

4. Pazienti asintomatici da ricoverare in degenza per terapia o trapianto.

Ad ogni ciclo, i pazienti con indicazione al ricovero per indagini diagnostiche, terapia o trapianto verranno ricoverati solo se con tampone recente con esito negativo (eseguito non oltre le 48-72 ore precedenti; dall'esecuzione del tampone al momento del ricovero il paziente dovrà osservare l'isolamento fiduciario). Si raccomanda di trasferire pazienti da altri ospedali o reparti solo se con tampone faringeo recente negativo. RICORDIAMO CHE IL TAMPONE HA UNA SENSIBILITA' CHE E' CIRCA DEL 70% E QUINDI LA SUA NEGATIVITA' NON SIGNIFICA CERTEZZA DELL'ASSENZA DELLA INFEZIONE NEI GIORNI SUCCESSIVI. I tests sierologici nei pazienti ematologici che fanno terapie linfocitopenizzanti sono poco utili per la scarsa risposta anticorpale, in particolare in tutti i cicli che contengono anticorpi anti CD20 o farmaci in grado di depletare il compartimento B-cellulare. Va inoltre ricordato che il tempo mediano di sieroconversione (presenza degli anticorpi in circolo) dalla comparsa dei sintomi è di circa 12 giorni, il che rende non utili i test anticorpali per la diagnosi precoce di infezione recente.

5. Pazienti asintomatici in trattamento ambulatoriale o di day hospital

I pazienti che stanno facendo la chemioterapia ad ogni visita dovranno avere una anamnesi dettagliata riguardante sintomi, contatti sospetti, il controllo della temperatura corporea ed essere asintomatici nei 14 giorni precedenti la terapia. E' difficile in assenza di dati fornire una raccomandazione precisa per i cicli successivi al primo, ma si può suggerire che tutte le chemioimmunoterapie che causano linfocitopenia dovrebbero prevedere il tampone ad ogni ciclo. I tests sierologici nei pazienti ematologici che fanno terapie linfocitopenizzanti sono poco utili nella nostra esperienza su oltre 150 casi, per la scarsa risposta anticorpale, in particolare in tutti i cicli che contengono anticorpi anti CD20 o farmaci in grado di depletare il compartimento B-cellulare. Va sottolineato che l'esecuzione del tampone sarà modulata in funzione della curva epidemica e dei contagi in quella particolare area, in quel dato periodo. Potrà anche essere modulata in base alle misure di protezione personale messe in atto dal paziente e dai suoi caregivers.

6. Pazienti asintomatici o paucisintomatici di nuova diagnosi che devono iniziare un percorso diagnostico/terapeutico

I pazienti di nuova diagnosi con indicazione alla chemioterapia dovranno avere una anamnesi dettagliata riguardante sintomi e contatti sospetti, misurare la temperatura corporea ed effettuare un tampone e un test per la sierologia (IgG ed IgM).

Misure per i parenti/caregiver

In ospedale, andrebbe mantenuta la limitazione o il divieto di accesso a visitatori esterni per i ricoverati e per gli accompagnatori dei pazienti ambulatoriali e di day hospital. Nelle sale di attesa gli eventuali accompagnatori delle persone non autosufficienti devono: 1. essere asintomatici, 2. avere la mascherina chirurgica, 3. avere mani lavate e disinfettate, 4. mantenere il distanziamento di minimo un metro (l'ottimale sarebbe 2 metri) dalle altre persone presenti, 5. misurare la temperatura corporea.

Anche queste misure andranno modulate in funzione della curva epidemica e dei contagi in quella particolare area, in quel dato periodo.

Misure per gli operatori sanitari e per gli amministrativi che hanno contatti con i pazienti

In molte ematologie d'Italia ed anche all'estero (Inghilterra, Portogallo, Germania come esempio) si stanno facendo dei tamponi periodici agli operatori sanitari: questo sarebbe un utile e auspicabile approccio per non contagiare inavvertitamente i pazienti, ridurre la diffusione della epidemia sul territorio e programmare il lavoro. Non tutte le Regioni hanno le stesse regole. Per noi professionisti sarebbe fortemente auspicabile la uniformità dei criteri. L'OMS e molti lavori scientifici sottolineano il ruolo importante nella diffusione dell'infezione da parte degli asintomatici. In questo contesto va considerata la particolare fragilità dei nostri pazienti che non possono certo essere paragonati alla popolazione generale. Un recente lavoro apparso su Nature Medicine segnala la infettività importante che è presente nelle 48-72 ore che precedono i sintomi anche lievi e quindi appare evidente che molte persone infettanti possono circolare in una fase in cui non hanno sintomi e questo è particolarmente pericoloso nel contesto di un reparto di ematologia e trapianto.

E' molto difficile in assenza di evidenze scientifiche robuste dare dei suggerimenti e quindi verranno fatte delle proposte basate sulle conoscenze attuali della sierologia e della replicazione virale nelle vie respiratorie. Sebbene vari studi indichino il ruolo dei soggetti asintomatici nel trasmettere la infezione non è noto quanto un soggetto asintomatico con tampone positivo possa essere infettante se applica le misure di prevenzione e se il paziente è protetto da mascherina, igiene delle mani e quando possibile distanziamento. I dati di uno studio recente condotto nell' Ematologia e nelle Oncologie dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano indicano quanto segue: su 438 test sierologici rapidi, effettuati su 234 operatori sanitari asintomatici o paucisintomatici il 9.4% è risultato positivo (5.7% negli asintomatici e 27.5% nei paucisintomatici); di questi il 32% aveva un tampone positivo ed era quindi potenzialmente infettante sebbene inconsapevole.

Le indicazioni che ci sentiamo di dare sono:

1. Tutti gli operatori paucisintomatici dovrebbero fare subito il tampone con eventuale sierologia ed essere esentati dal servizio fino all'esito.
2. Fino a quando continua la circolazione del virus, documentata da nuove infezioni nella loro area geografica, tutti gli operatori asintomatici dovrebbero fare un esame sierologico per misurare anticorpi anti Sars-Cov2. Gli operatori asintomatici con sierologia positiva devono eseguire il tampone, se questo è negativo ripeterlo entro 24 ore. Se di nuovo negativo saranno considerati esposti che hanno risolto l'infezione senza segni di malattia.
3. Se il primo screening sierologico è negativo, fino a quando continua la circolazione del virus, si dovrebbe fare regolarmente un tampone a tutto il personale e non ripetere più la serologia se non dopo tampone positivo.

In assenza di studi scientifici controllati è difficile dare una tempistica di esecuzione della sierologia o dei tamponi, ma considerando alcuni criteri pratici ed il tempo in cui si manifestano gli anticorpi o in cui il tampone presenta una positività, si potrebbe proporre una sierologia ogni 15-21 giorni o un tampone ogni 7-14 giorni. Ovviamente queste tempistiche dipenderanno anche dalle indicazioni delle autorità preposte che saranno compatibili con il numero di tests che ogni Regione sarà in grado di effettuare e con la epidemiologia della infezione in quell'area.

Contatti di casi accertati

Per i contatti stretti di casi accertati vanno seguite le disposizioni ministeriali vigenti. Sarebbe opportuno fare il tampone di sorveglianza a pazienti, caregivers e operatori sanitari che sono stati contatti stretti di un caso accertato. E' comunque auspicabile un atteggiamento prudente con l'indicazione per gli operatori sanitari a restare a casa in osservazione in presenza di sintomi di riferimento fino al chiarimento dell'evoluitività o all'esito del tampone.

Vaccinazioni

Tenendo presente che la infezione da COVID-19 potrà avere una recrudescenza nel periodo autunnale e invernale si suggerisce di vaccinare per l'influenza e lo streptococco tutti i pazienti, i loro caregivers e gli operatori. Ricordando quanto già detto sulla scarsa immunizzazione dei pazienti in trattamento linfocitopenizzante.

Telemedicina

Vanno senza dubbio incentivate delle forme di telemedicina che però dovrebbero prevedere piattaforme omogenee tra i vari ospedali e meccanismi amministrativi che regolino questa attività, che durante la pandemia è stata surrogata via telefono o email.

Pazienti in trials clinici

Le sperimentazioni cliniche non devono essere interrotte nei pazienti già arruolati. Il monitoraggio dei pazienti in corso di sperimentazione clinica, ove possibile, può essere effettuato da remoto, secondo quanto indicato da ogni singolo studio.

L'attivazione di nuovi studi sarà accuratamente valutata sulla base della loro reale importanza. È ovvio che il percorso di questi pazienti è lo stesso rispetto ai pazienti che abbiamo citato nei punti precedenti. Particolare attenzione va posta negli studi che richiedono molte analisi radiologiche o la diponibilità di letti della Terapia Intensiva.

Distribuzione diretta o consegna a domicilio dei farmaci

È auspicabile la prosecuzione o l'attivazione di prescrizioni terapeutiche per due-tre mesi, al fine di limitare il numero di accessi del paziente o in alternativa del familiare. Tale prescrizione può essere disposta solo dal Medico dopo visione degli esami necessari e contatto telefonico al fine di accertare eventuali controindicazioni al trattamento. È da incentivare in questi casi la consegna a domicilio del farmaco prescritto per le terapie orali e/o terapie di supporto di semplice esecuzione.

Rivalutazione dei programmi terapeutici

In particolare per le procedure di trapianto e di trattamento intensivo aplastizzante, si invita a considerare su base individuale il rapporto rischio-beneficio e l'eventuale dilazionabilità delle procedure non urgenti, in linea col documento dell'EBMT. Considerando che vi sono problemi con il trasferimento ai centri di trapianto di cellule staminali da donatori non consanguinei pensiamo sia verosimile che potranno continuare ad esserci dei problemi anche con le CAR T cells (soprattutto per la sospensione dell'arruolamento all'interno di alcuni protocolli clinici sperimentali sponsorizzati dall'industria farmaceutica) occorrerà valutare tutti i programmi con grande attenzione in base alla evoluzione del quadro pandemico che attualmente è in miglioramento. Per ora il Centro Nazionale Trapianti e l'EBMT suggeriscono, ove possibile, di privilegiare i trapianti aploidentici o da sangue di cordone ombelicale.

In assenza di studi, è di fatto impossibile dare suggerimenti per l'inizio di una terapia citoriduttiva in un paziente ematologico COVID-19 positivo, l'ematologo curante dovrà prendere le sue decisioni in base al tipo di trattamento, alle condizioni cliniche del paziente e al rischio della patologia onco-ematologica. Tali pazienti dovrebbero essere seguiti sin dall'inizio con l'infettivologo per un eventuale intervento terapeutico precoce. Nella nostra limitata esperienza suggeriamo di omettere il Rituximab o l'Obinotuzumab nei primi cicli dei linfomi o delle leucemie linfatiche croniche o linfoblastiche a cellule B mature con tampone positivo e di valutare con attenzione il rapporto rischio/beneficio dei mantenimenti con anticorpi anti-CD20 nelle patologie che lo prevedono anche se hanno il tampone negativo. E' chiaro che queste valutazioni dovranno anche tenere conto della epidemiologia della infezione nella Regione dove si opera.

In conclusione, occorre avere un atteggiamento molto attento a cercare la potenziale infezione prima o durante la terapia perché il paziente potrebbe correre rischi molto gravi. Al tempo stesso bisogna cercare di mantenere il più possibile operative le nostre Ematologie visto che molti dei nostri pazienti sono sottoposti a trattamenti che sono in grado di guarire la loro malattia o dare

delle lunghe sopravvivenze.

Consapevoli delle aree di incertezza che ancora gravano sull'argomento e della difficoltà di dare risposte esaustive ad ogni quesito speriamo che questo breve documento possa esservi di aiuto nel lavoro quotidiano.

Documento redatto in collaborazione con:

Prof. Paolo Corradini (Presidente SIE)

Prof Fabio Ciceri (Presidente GITMO)

Dr Francesco Merli (Presidente FIL)

Prof Massimo Galli (Divisione di Malattie Infettive Ospedale Sacco, Università di Milano)

Prof Sergio Abrignani (Istituto Nazionale di Genetica Medica, Università di Milano)

Dr.ssa Chiara Iltolini (Divisione di Malattie Infettive Ospedale San Raffaele, Milano)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Emanuel, E.J. et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. N. Engl. J. Med. (2020).
- 2) [Zhang L](#), [Zhu F](#), [Xie L](#), et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. [Ann Oncol](#). 2020 Mar 26. pii: S0923-7534(20)36383-3. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. PubMed PMID: 32224151
- 3) van de Haar, J., Hoes, L.R., Coles, C.E. *et al.* Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. Nat Med (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0874-8>
- 4) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. [Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019](#). Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32221519.
- 5) [Li R](#), [Pei S](#), [Chen B](#), et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus(SARS-CoV2). [Science](#). 2020 Mar 16. pii: eabb3221. doi: 10.1126/science.abb3221. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32179701.
- 6) Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy - Ethics, Logistics, and Therapeutics on the

Epidemic's Front Line. [N Engl J Med](#). 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMp2005492. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32187459

- 7) Mussetti A, Maluquer C, Albasanz-Puig A, et al. [Handling the COVID-19 pandemic in the oncological setting](#). *Lancet Haematol*. 2020 Apr 1. pii: S2352-3026(20)30108-3. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30108-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 322469
- 8) Monica Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. [N Engl J Med](#). 2020 April 24, DOI: 10.1056/NEJMe2009758
- 9) Corradini P, Gobbi G, De Braud F, et al. Rapid antibody testing for SARS-Cov-2 in asymptomatic and paucisymptomatic healthcare professionals in Hematology and Oncology units identifies undiagnosed infections. *Hemasphere*, in press June 2020
- 10) Xi He et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* | VOL 26 | May 672 2020 | 672–675
- 11) Veronika Bachanova, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy During the COVID- 19 Pandemic. *BBMT* May 2020

Websites:

American Society of Hematology, COVID-19 Resources

European Society of Hematology, COVID-19 Recommendations. Recommendations for hematologists in COVID-19 crisis

British Society for Haematology, COVID-19 Updates

PROPOSTA DI GESTIONE DEI PAZIENTI CARDIOLOGICI NELLA FASE 2

ESTENSORI:

Ciro Indolfi

Presidente Società Italiana di Cardiologia

Franco Romeo

Presidente Federazione Italiana Cuore e Circolazione

Il Covid-19 ha avuto importanti conseguenze in Cardiologia. L'inaspettata esplosione della pandemia in Italia ha portato ad una riduzione di posti letto acuti e cronici in Cardiologia, già progressivamente ridotti nel SSN negli ultimi anni, per dedicarli ai pazienti Covid-19.

Inoltre, la riduzione del 50% del numero di ricoveri in UTIC e la mortalità ospedaliera triplicata per infarto miocardico in epoca Covid-19, come dimostrato da uno studio della Società Italiana di Cardiologia su 54 ospedali in Italia, pongono l'attenzione sulla necessità urgente di una riorganizzazione sanitaria post- Covid-19 (European Heart Journal, in press).

Mentre è noto che le malattie cardiovascolari rappresentavano la prima causa di morte in Italia, vi è una grande preoccupazione che la pandemia Covid-19 possa portare ad un aumento della mortalità cardiovascolare non solo per il coinvolgimento cardiaco dell'infezione (che si verifica in circa il 20% dei pazienti) ma anche per il recente sovvertimento dei percorsi e dei protocolli cardiologici provocati dalla pandemia. Ciò renderebbe vano i grandi progressi effettuati dalla Cardiologia negli ultimi 20 anni, progressi che si sono tradotti in un sensibile allungamento della vita media. Inoltre i pazienti cardiopatici hanno una prognosi peggiore se contagiati dal SARS-CoV-2.

La Società Italiana di Cardiologia e la Fondazione "il Cuore siamo noi" ritengono prioritari e strategici QUATTRO punti:

1. Riorganizzazione della rete dell'emergenza cardiologica per ripristinare l'accesso alle cure delle patologie tempo-dipendenti.

L'angioplastica coronarica rappresenta la strategia di scelta per i pazienti con infarto STEMI e, se effettuata entro pochi minuti dal primo contatto medico in centri esperti, riduce del 60% la mortalità. La paura dell'infezione da Covid 19 dei pazienti e del personale sanitario e la focalizzazione del 118 sulla pandemia hanno scoraggiato nelle ultime settimane un estensivo utilizzo

di questa strategia.

Si rende pertanto necessario ed urgente il ripristino di corridoi organizzativi che consentano ai pazienti provenienti dal territorio e senza triage di avere l'accesso in sala di emodinamica attraverso percorsi pre-stabiliti per essere trattati in emodinamica dal personale medico, infermieristico, tecnico e Oss protetti da sistemi adeguati. Inoltre, si renderebbe necessario in questo settore l'effettuazione di un **tampone** all'ingresso del paziente in emodinamica, effettuare l'angioplastica coronarica e al termine della quale dovrebbe essere già disponibile il risultato dello stesso per stabilire il corretto invio del paziente in UTIC (tampone negativo) o in area Covid-19 (Tampone +). Il paziente che giunge in emodinamica dal territorio deve essere considerato sospetto Covid fino a prova contraria. Sebbene i test basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG specifici per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 non possono sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di RNA virale dai tamponi nasofaringei, e sapendo che l'affidabilità dei test sierologici dipende in particolare dalle due caratteristiche di specificità e sensibilità ed infine che test rapidi (test eseguiti su sangue capillare) non sono stati verificati da enti terzi, i metodi sierologici potrebbero essere utili per l'identificazione dell'infezione da SARS-CoV-2 in individui asintomatici o con sintomatologia lieve o moderata che si presentino tardi alla osservazione clinica e pertanto entrare nel processo diagnostico iniziale di questi pazienti. Inoltre per i trasferimenti dagli ospedali SPOKE ai centri HUB sarebbe opportuno effettuare il tampone nel centro SPOKE in modo da avere un vantaggio temporale nella risposta dello stesso se processabile in tempi rapidi.

I soggetti sospetti sintomatici ma con tampone negativo dovrebbero essere messi in isolamento in UTIC per ripetere un secondo tampone.

2. Ripristino dei posti letti ed UTIC delle Cardiologie (spesso utilizzate per la Pandemia COVID- 19).

Molti reparti di cardiologia e molte UTIC sono state utilizzate per pazienti Covid-19 riducendo in modo significativo l'offerta sanitaria ai pazienti cardiopatici. È necessario il rapido ripristino dei posti letto, ambulatori e personale allo scopo di ri-organizzare sia la cardiologia ospedaliera, la cardiologia ambulatoriale e quella territoriale. Percorsi e strategie di visite e ricoveri per positivi asintomatici COVID-19 dovranno essere organizzati. I pazienti acuti che si ricoverano in UTIC con sintomatologia mista respiratoria e cardiaca dovrebbero essere posti in isolamento ed effettuare un tampone

rapido appena ricoverati.

3. Sistema di telecardiologia per ECG, Tele-consulto, controllo remoto di pace-maker

/defibrillatori.

Allo scopo di ridurre il carico sanitario ed il pericolo di contagio soprattutto per i soggetti anziani e /o fragili e tra il personale sanitario e ospedaliero, è necessario implementare una strategia di telecardiologia che necessita di modelli organizzativi nuovi incluso codifiche di rimborso nel SSN, linee guida per il suo utilizzo, protocolli condivisi con il SSN, tecnologie da utilizzare, in attesa del ripristino di una normale attività ambulatoriale.

4. Il ruolo del Nursing at home

In epoca di pandemia, ma soprattutto nelle fasi successive che prevedono il cosiddetto “rientro alla normalità”, l’implementazione delle figure di infermieri professionali e personale specializzato nel controllo domiciliare dei pazienti e l’assistenza continua “in remoto” risulta fondamentale oltre che per i motivi di sicurezza sopra esposti, per ridurre le infezioni ospedaliere. Inoltre il “nursing at home” sarà importante per verificare la compliance ai farmaci. il monitoraggio di potenziali effetti avversi (patologie cardiovascolari nuove o comparsa di altri disturbi tra cui quelli ansioso -depressivi e per stratificare i pazienti che invece necessitano di un controllo dello specialista cardiologo o di un accesso ospedaliero.

Bisogna utilizzare i sistemi e le piattaforme (portali web) per incoraggiare i pazienti a iniziare l’assistenza sanitaria remota quando disponibile, garantendo la privacy, e fornendo informative semplici, come guide di rapida consultazione scaricabili in PDF.

Creare un sistema che consenta le consulenze urgenti in tempi rapidi. I pazienti sono spaventati, e l’operatore sanitario deve essere in grado di porre domande sullo stato di salute. Inoltre, bisogna fornire appuntamenti di routine ai pazienti con malattie cardiovascolari per via telefonica o tramite piattaforme online e assicurare la collaborazione tra specialità per garantire la continuità assistenziale, considerando anche i servizi di farmacia per le prescrizioni di medicine ai pazienti cardiopatici. La gestione “a casa” del paziente può pertanto essere fatta da personale qualificato in grado di controllare la temperatura corporea, eseguire, se necessario, il tampone orofaringeo ed integrare *on-site* le informazioni con ulteriori parametri di pertinenza digitale quali strumenti per la misurazione della frequenza cardiaca, della saturazione di O₂, monitor della pressione arteriosa, bilancia per controllare il peso corporeo.

La possibilità di conoscere il risultato del tampone con sistemi tipo ID NOW COVID-19, recentemente approvato dalla FDA, potrebbe essere di grande utilità per stabilire percorsi e strategie a domicilio del paziente o nelle RSA.

Il ruolo della Società Italiana di Cardiologia è quello di assicurare la diffusione delle informazioni ai pazienti affinché essi sappiano che esiste un percorso semplice e chiaro di comunicazione a distanza per ridurre al minimo l'uso eccessivo degli accessi impropri ospedalieri e nei dipartimenti di emergenza per problemi non critici.

Risulterà fondamentale che i pazienti con malattie cardiovascolari siano bene edotti sul riferire circa la comparsa improvvisa di sintomi cardiaci, come dispnea, sudorazione, dolore toracico che richiedono un trattamento urgente. Infine, l'ultimo vantaggio della telemedicina associata al *nursing at home* sarà costituito dalla possibilità di interconnessione tra gli stessi operatori che seguono un determinato paziente, ed anche tra centri diversi per condividere le informazioni aggiornate. La privacy e i dati sensibili saranno tutelati in accordo alle vigenti disposizioni (provvedimento n. 55 del 7 marzo 2019 del Garante per la protezione dei dati personali).

La Società Italiana di Cardiologia e la Fondazione "il Cuore siamo noi" considerano inoltre i suggerimenti pervenuti dal Ministero della Salute, e dalle principali istituzioni di settore a livello planetario, e seguono le indicazioni dell' European Society of Cardiology (*ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic*. https://www.escardio.org/static_files/ Escardio/ Education General/ Topic%20pages/ Covid- 19/ESC%20Guidance%20Document/ ESC -Guidance -COVID-19-Pandemic.pdf).

Il documento proposto non può essere stilato come una formale linea guida, ma vuole essere un insieme di suggerimenti delle società scientifiche sopra citate per cercare di essere utili ai pazienti e alla comunità cardiologica italiana. Il presupposto è che i nostri pazienti, particolarmente fragili ancorché anziani con scompenso cardiaco e/o multipli vizi valvolari cardiaci e sempre più spesso portatori di dispositivi intracardiaci per il trattamento di disturbi del ritmo cardiaco tipici dello scompenso, abbiano un rischio maggiore di infezione severa e quindi debbano interrompere delle terapie curative o possano avere una maggiore mortalità da COVID-19. Siamo nel contesto di una situazione ancora seria, con un rischio concreto di recrudescenze della epidemia in assenza di una vaccinazione di massa e tutti cerchiamo di fare proposte che possano essere utili prima ai pazienti perché sono più fragili e poi agli operatori sanitari e alla popolazione.

Dal punto di vista immediatamente attuativo, la Società Italiana di Cardiologia e la Fondazione "il

Cuore siamo noi” ritengono di importanza critica la realizzazione di un livello di protezione dell’ambiente con obiettivo “**COVID-19 free**” dei pazienti e del personale negli ambulatori e nelle Unità cliniche di degenza di Cardiologia e di terapia intensiva cardiologica/UTIC.

Misure per i pazienti:

1. Percorso dei pazienti ambulatoriali asintomatici

I pazienti disinfettano le mani e mettono la mascherina chirurgica entrando in ospedale e disinfettano nuovamente le mani prima di accedere nell’area ambulatoriale. In sala di attesa osservano il distanziamento sociale di almeno un metro; gli accompagnatori non hanno accesso all’area ambulatoriale, se non in caso di pazienti non autonomi. Gli infermieri professionali controllano la temperatura corporea nei locali antistanti gli ambulatori. I medici visitano con mascherina chirurgica e guanti monouso o mani disinfettate.

2. Definizione di percorsi separati per pazienti ambulatoriali paucisintomatici (cefalea, anosmia, ageusia, nausea, diarrea, mialgie, astenia) o con sospetto di infezione in atto delle vie respiratorie (rinorrea, faringodinia, tosse, dispnea) o febbrili.

Devono venire in ospedale solo se strettamente necessario. E’ utile contattare i pazienti il giorno prima del controllo ambulatoriale per eseguire il triage telefonico accertandosi della presenza/assenza di sintomi, in modo da poter evitare visite non strettamente necessarie o pre- allertare l’attivazione di percorsi dedicati in caso di necessità. Per tutti i pazienti è obbligatoria l’igiene delle mani e indossare la mascherina chirurgica come sopra. E’ opportuno eseguire un triage all’ingresso in ospedale per identificare fin da subito i casi sospetti, che dovrebbero essere avviati direttamente ad un percorso dedicato (ascensori dedicati, sale d’aspetto dedicate). In area ambulatoriale, è necessario l’isolamento in una area COVID-dedicata dei pazienti sintomatici in attesa di visita ed esecuzione del tampone (prima faringe e poi le due narici con lo stesso tampone). Nel caso in cui il sospetto emerga invece durante la visita ambulatoriale, il paziente deve essere immediatamente allontanato dall’ambulatorio standard e accompagnato nella sala di attesa dedicata in area COVID. L’ambulatorio deve essere sanificato prima di potervi accedere con altri pazienti cardiopatici non sospetti.

Dopo la valutazione medica, se i pazienti hanno sintomi modesti, vengono rimandati in autoisolamento

a domicilio in attesa dell'esito del tampone e della successiva decisione clinica. E' importante contattare sempre giornalmente il paziente per telefono per seguire l'andamento clinico in quanto l'infezione può evolvere ed aggravarsi o risolversi. Il medico visita i pazienti sospetti con le protezioni individuali (doppi guanti, mascherina chirurgica o se disponibile FFP2 o FFP3, occhiali o maschera facciale, camice monouso, sovrascarpe e cuffia monouso). I pazienti sospetti vanno visitati in un ambulatorio dedicato o dopo aver visitato tutti i pazienti asintomatici. Tali locali andranno poi sanificati.

3. Pazienti ricoverati con sospetto di infezione in atto delle vie respiratorie.

Tutti i pazienti sospetti vengono ricoverati in un'area di sorveglianza dedicata in attesa di tampone, dove devono essere trattati come infetti fino ad esito del tampone o fino a quando non si chiarisce la diagnosi; solo nel caso in cui sia impossibile avere un reparto dedicato, i pazienti vengono ricoverati nel reparto di cardiologia (in camere singole non a pressione positiva) e trattati come infetti fino a prova contraria. Nell'area di degenza i pazienti con sospetta infezione devono utilizzare mascherine chirurgiche in stanza singola mentre sono in attesa dell'esito del tampone naso- faringeo. Il personale medico e infermieristico deve seguire le linee guida ministeriali di protezione nei casi sospetti (doppi guanti, mascherina FFP2 o FFP3, occhiali o maschera facciale, camice monouso, sovrascarpe e cuffia monouso). Una volta diagnosticata l'infezione il paziente verrà poi fatto gestire nei reparti COVID preposti. E' utile ripetere il tampone nel paziente COVID negativo che non migliora o peggiora dopo 72 h dal cambio di terapia senza altri isolamenti che giustifichino il peggioramento (sono descritti casi di COVID con primo tampone negativo, sono anche descritti casi con tamponi negativi e BAL positivo). Sono pazienti da gestire in strettissima collaborazione con l'infettivologo.

Ricordiamo anche che il paziente che ha superato il COVID può trasmettere l'infezione per un tempo che non è ancora del tutto chiaro e potrebbe essere ben oltre le due settimane quindi alla scomparsa dei sintomi clinici va sempre ripetuto il tampone.

4. Pazienti asintomatici da ricoverare in degenza.

I pazienti con scompenso cardiaco o con coronaropatia stabile ed indicazione al ricovero per indagini diagnostiche, terapia o procedure invasive quali impianto di devices verranno ricoverati solo se con tampone recente con esito negativo (eseguito possibilmente il giorno prima del ricovero in ambulatorio o il giorno stesso dove i tempi di refertazione lo consentono). Si consiglia di trasferire pazienti da altri ospedali o reparti solo se con tampone faringeo recente negativo.

RICORDIAMO CHE IL TAMPONE HA UNA SENSIBILITA' DI CIRCA IL 70% E QUINDI LA SUA NEGATIVITA' NON SIGNIFICA CERTEZZA DELL'ASSENZA DELLA INFEZIONE NEI GIORNI SUCCESSIVI.

5. Pazienti asintomatici che devono fare esami ambulatoriali o day hospital

I pazienti con indicazione a controllo clinico, elettrocardiografico basale o registrazione di lunga durata, interrogazione di device impiantato per il ritmo cardiaco, ecocardiografia, ergometria dovranno avere un tampone recente con esito negativo (eseguito possibilmente il giorno prima o giorno stesso dove i tempi di refertazione lo consentono).

Misure per i parenti/caregiver:

In ospedale, andrebbe mantenuto il divieto di accesso a visitatori esterni per i ricoverati e per gli accompagnatori dei pazienti ambulatoriali e di day hospital, ma questa norma dovrebbe essere valutata sulla base della rilevazione epidemiologica di quella determinata area in quel determinato momento. Nelle sale di attesa gli eventuali accompagnatori delle persone non autosufficienti seguono queste regole: 1. essere asintomatici, 2. avere la mascherina chirurgica, 3. avere mani lavate e disinfettate, 4. distanziamento di almeno un metro tra le persone.

Misure per gli operatori sanitari e per gli amministrativi che hanno contatti con i pazienti:

Il personale sanitario ha pagato un prezzo molto alto in Italia durante la pandemia Covid-19. In molte cardiologie d'Italia si stanno facendo oggi i tamponi agli operatori sanitari: questo sarebbe un utile e auspicabile approccio per non contagiare inavvertitamente i pazienti, ridurre la diffusione della epidemia sul territorio e programmare il lavoro. Non tutte le Regioni hanno le stesse regole anche se sarebbe fortemente auspicabile la uniformità dei criteri. L'OMS di recente e molti lavori scientifici sottolineano il ruolo importante nella diffusione della infezione da parte degli asintomatici e da parte dello stesso personale sanitario se non dotato di appositi sistemi di protezione. In questo

contesto va considerata la particolare fragilità dei pazienti cardiopatici che non possono certo essere paragonati alla popolazione generale, e la stragrande maggioranza di essi viene ricoverata per patologie con potenziale rischio di morte improvvisa.

E' molto difficile in presenza di poche evidenze scientifiche robuste dare dei suggerimenti e quindi verranno fatte delle proposte basate sulle conoscenze attuali della sierologia e della replicazione virale nelle vie respiratorie.

Le indicazioni che ci sentiamo di dare sono:

1. Tutti gli operatori anche con sintomi lievi dovrebbero fare subito il tampone ed essere esonerati dal servizio fino all'esito del tampone stesso.
2. Tutti gli operatori dovrebbero essere sottoposti a tampone
3. La ricerca dei supposti anticorpi neutralizzanti non ci pare utile allo scopo di individuare infezioni asintomatiche in corso. Una alternativa è quella di fare regolarmente un tampone a tutto il personale
4. Gli operatori con sierologia positiva dovrebbero eseguire il tampone.

In assenza di dati è difficile dare una tempistica di esecuzione della sierologia o dei tamponi, ma considerando alcuni criteri pratici ed il tempo in cui si manifestano gli anticorpi o in cui il tampone ha una positività dal 50 al 70% si potrebbe proporre una sierologia ogni due settimane o un tampone settimanale.

Contatti di casi accertati

Per i contatti stretti di casi accertati occorre rifarsi alle linee guida ministeriali. Sarebbe ideale fare il tampone di sorveglianza ai pazienti, ai loro caregivers e agli operatori sanitari.

E' comunque auspicabile l'indicazione per gli operatori sanitari a restare a casa in osservazione se sintomi di riferimento anche se non si soddisfano pienamente i criteri ILI (influenza like illness) fino al chiarimento dell'evoluitività o all'esito del tampone.

Vaccinazioni

Tenendo presente che la infezione da COVID-19 potrà riesacerbarsi nel periodo autunnale e invernale si suggerisce di vaccinare per la influenza e lo streptococco tutti i pazienti, i loro caregivers e gli operatori. Tenendo a mente quanto detto prima sulla scarsa immunizzazione dei pazienti. Pertanto la vaccinazione per l'influenza stagionale è fortemente raccomandata per tutti gli operatori sanitari e per i pazienti cardiopatici.

Telemedicina

Vanno senza dubbio incentivate delle forme di telemedicina che però dovrebbero prevedere delle piattaforme omogenee tra i vari ospedali e dovrebbero prevedere dei meccanismi amministrativi che regolino questa attività che durante la pandemia è stata impropriamente svolta via telefono o email. Come già indicato in precedenza, si ribadisce che la Società Italiana di Cardiologia e la Fondazione "Il Cuore Siamo Noi" propongono una figura attiva dell'infermiere professionale in screening/supporto a casa con contatto costante telematico con altri operatori sanitari.

Rivalutazione dei programmi terapeutici

In particolare, per le procedure di impianto di device/protesi, si invita a considerare su base individuale il rapporto rischio-beneficio e l'eventuale dilazionabilità delle procedure, in linea con i documenti AHA ed ESC.

In conclusione, occorre avere un atteggiamento molto attento a cercare la potenziale infezione prima o durante la gestione cardiologica perché il paziente potrebbe correre rischi molto gravi. Al tempo stesso bisogna cercare di mantenere il più possibile operative le nostre Cardiologie visto che le patologie cardiovascolari rappresentano il killer numero uno nei paesi occidentali, e che in caso di contestuale COVID-19 e sindrome coronarica acuta, la prognosi è purtroppo scarsa.

Consapevoli delle lacune e delle aree di incertezza di questo breve documento speriamo che possa esservi di aiuto nel lavoro quotidiano.