



In questo numero:

GESTIONE DOMICILIARE COVID 19

- *Decorso clinico*
- *Farmaci sintomatici*
- *Farmaci da utilizzare in specifiche fasi della malattia*
- *Farmaci non raccomandati*
- *Percorso: segnalazione, trattamento e fornitura*

NOTA 97

- *Chiusura piattaforma AIFA prescrizione con PT di anticoagulanti orali ai pazienti con FANV*

Update dal Servizio Farmaceutico

*A cura di S.C. Farmaceutica Territoriale
ASL VC*



Decorso clinico

Il decorso clinico dell'infezione può essere riassumibile in tre fasi:

- **la fase iniziale** durante la quale SARS-CoV-2, dopo essersi legato al suo recettore (noto essere la molecola ACE2) ed essere penetrato all'interno delle cellule dell'ospite, inizia la replicazione. In un'elevata percentuale di casi, specie nei soggetti più giovani, l'infezione è del tutto asintomatica. Nei casi sintomatici, questa fase si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale e sintomi lievi-moderati (come mal di testa, raffreddore, malessere, mal di gola, perdita del gusto e dell'olfatto), febbre e tosse secca.
- la malattia può poi evolvere verso una **seconda fase**, caratterizzata da alterazioni morfofunzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti citopatici del virus, sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale, molto spesso bilaterale, associata ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è generalmente limitata, ma che può, successivamente, sfociare verso una progressiva instabilità clinica con insufficienza respiratoria e necessità di ossigenoterapia.
- **la terza fase**, che si osserva in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio, che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e, talvolta, permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) grave e in alcuni casi all'innescio di fenomeni di coagulazione intravascolare disseminata.

Sulla base di queste tre fasi patogenetiche, i National Institutes of Health statunitensi hanno formulato una classificazione, fondata anche su criteri radiologici, in cui si individuano 5 stadi clinici della malattia COVID-19:

1) Infezione asintomatica : diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi.

2) Malattia lieve: presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma assenza di dispnea e alterazioni radiologiche.

3) Malattia moderata: $SpO_2 \geq 94\%$ e evidenza clinica o

radiologica di polmonite.

4) Malattia severa: $SpO_2 < 94\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$, frequenza respiratoria > 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari $> 50\%$.

5) Malattia critica: insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano.

Occorre anche sottolineare che alcuni parametri considerati per la valutazione del paziente con COVID-19 potrebbero essere di difficile riscontro negli anziani. In questa popolazione, infatti, la presenza dei sintomi tipici dell'infezione, quali ad esempio **febbre, tosse, disturbi gastrointestinali, ageusia/disgeusia e anosmia**, sono riscontrati meno frequentemente rispetto ai giovani.

Inoltre, i deficit di comunicazione comunemente associati ad alcune patologie dell'età avanzata (per esempio demenza) possono rendere difficile l'identificazione di tali sintomi. Nel paziente anziano, quindi, è importante considerare alcuni sintomi atipici di COVID-19 come indicatori di presenza/severità di malattia, quali **delirium, cadute, apatia, sonnolenza, confusione/disorientamento, modifica stato funzionale**.

I soggetti a domicilio sintomatici o paucisintomatici devono essere sottoposti a costante e accurato monitoraggio dei parametri vitali e delle condizioni cliniche, inclusa la misurazione periodica della saturazione dell'ossigeno tramite pulsossimetria (si raccomanda di considerare come valore soglia di sicurezza per un paziente COVID-19 domiciliato il 92% di saturazione dell'ossigeno (SpO_2) in aria ambiente).

Inoltre è necessario:

- mantenere appropriate idratazione e nutrizione, in particolare nei pazienti anziani. Nel paziente immobilizzato, visto l'aumentato rischio di sarcopenia, occorre garantire un appropriato apporto proteico;
- promuovere, nei limiti consentiti dalle condizioni cliniche del paziente, l'attività fisica a domicilio che, anche se limitata, contribuisce a prevenire le conseguenze dell'immobilizzazione e dell'allettamento e può consentire una riduzione dell'indicazione all'utilizzo dell'eparina;
- raccomandare di assumere preferenzialmente, durante il riposo e compatibilmente con le condizioni del paziente, la posizione prona.

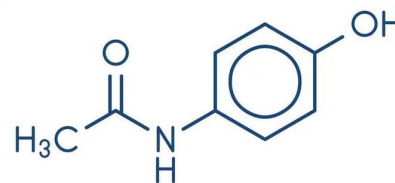


Farmaci sintomatici

❖ Paracetamolo o FANS

I trattamenti sintomatici prevedono **paracetamolo** o **FANS** (farmaci antinfiammatori non steroidei) che possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Si ricorda che **paracetamolo** e **FANS** hanno meccanismi d'azione differenti: il primo non ha proprietà antinfiammatorie, ma, al contrario, è di utilità per il suo effetto antipiretico e analgesico.

Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.



Paracetamolo



Farmaci da utilizzare in specifiche fasi della malattia

❖ Antivirali

I farmaci antivirali impiegati per il trattamento dell'infezione da SARS-Cov-2, con malattia lieve-moderata di recente insorgenza, in pazienti adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare sono: **remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir**.

I pazienti non devono essere ospedalizzati per COVID-19 e devono presentare almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- insufficienza renale cronica
- broncopneumopatia severa
- immunodeficienza primaria o acquisita
- obesità (BMI ≥ 30)
- malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- diabete mellito non compensato

I farmaci **nirmatrelvir/ritonavir (Pavloxid®)** e **molnupiravir (Lagevrio®)** sono assumibili per via orale e devono essere somministrati il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19, **non oltre 5 giorni** dall'insorgenza dei sintomi.

Inoltre il paziente per essere eleggibile, oltre a possedere uno dei fattori di rischio sopra citati, deve avere un'età ≥ 18 anni e risultare positivo attraverso test molecolare/antigenico per SARS-Cov-2.

La posologia di **Pavloxid®** prevede la somministrazione di due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, due volte al giorno, per 5 giorni.

Si richiama l'attenzione dei prescrittori sulla necessità di indagare in maniera accurata l'anamnesi farmacologica del paziente in quanto, il ritonavir ha importanti interazioni farmacologiche con molti farmaci, in relazione alle quali nelle informazioni sul prodotto di **Pavloxid®** sono state incluse avvertenze e raccomandazioni.

La dose raccomandata di **Lagevrio®** è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Non sono eleggibili al trattamento con **Pavloxid®** e **Lagevrio®** i pazienti sottoposti ad altro trattamento con antivirale per COVID-19; la terapia non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Il remdesivir (**Veklury®**) è un farmaco antivirale (profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina), già autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare e ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento del COVID-19 negli adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa.

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 e, comunque, entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti è:
giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa;
dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.

La somministrazione del farmaco in ambiente ambulatoriale deve essere monitorata secondo la pratica locale. L'utilizzo deve avvenire in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti è prevista la compilazione di un registro web AIFA.

Inoltre, per Lagevrio® che è un farmaco non autorizzato da EMA ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.





Farmaci da utilizzare in specifiche fasi della malattia

❖ Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione **casirivimab/imdevimab**, l'associazione **bamlanivimab/etesevimab** e il **sotrovimab**.

Gli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab e il sotrovimab sono stati autorizzati dall'EMA, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab, è stata resa disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).

La popolazione candidabile alla terapia con i tre trattamenti è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati 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.

Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti:

- età > 65 anni;
- avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥ 30 , oppure > 95% percentile per età e per genere;
- insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi;
- diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9.0\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;
- immunodeficienza primitiva o secondaria;
- malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo);
- 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);
- epatopatia cronica;
- emoglobinopatie;
- patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

La malattia da COVID-19 deve essere di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 giorni). Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Per tutti i tre trattamenti è prevista un'unica somministrazione ai seguenti dosaggi:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) per via EV;
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via EV, l'associazione può essere somministrata, alla stessa posologia, per via sottocutanea, qualora la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento;
- sotrovimab (500 mg) per via EV;

La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.

La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.

La somministrazione del farmaco in ambiente ambulatoriale deve essere monitorata secondo la pratica locale. L'utilizzo deve avvenire in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti è prevista la compilazione di un registro web AIFA.

Per l'associazione bamlanivimab/etesevimab, non ancora autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è inoltre prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.

L'efficacia degli anticorpi monoclonali potrebbe essere ridotta nei pazienti che presentano anticorpi anti SARS-COV-2 o per alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale

In particolare, gli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab e bamlanivimab/etesevimab non hanno attività neutralizzante sulla variante omicron, pertanto il loro utilizzo può solo avvenire previo tipizzazione della variante virale in causa, nell'ipotesi che possa trattarsi ancora della variante Delta e quindi non della variante Omicron.

Rimane quindi il solo Sotrovimab, il cui accreditamento nei riguardi della variante Omicron si basa non su studi clinici ma su saggi di neutralizzazione in vitro.



Farmaci da utilizzare in specifiche fasi della malattia

❖ Corticosteroidi

L'uso dei corticosteroidi 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.

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.

AIFA, solo nei pazienti con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, raccomanda di utilizzare 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).

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.

❖ Eparine

L'uso delle eparine (solitamente le 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 linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.

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 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. 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.





Farmaci non raccomandati

❖ Azitromicina

L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.

Recenti studi clinici randomizzati ben condotti (che nella maggior parte dei casi valutavano l'efficacia dell'azitromicina) hanno dimostrato che l'utilizzo di un antibiotico, da solo o associato ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, non modifica il decorso clinico della malattia.

L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, in rapporto al quadro clinico generale del paziente.

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.

❖ Idrossiclorochina

L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.

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.

❖ Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat

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.

Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.





Percorso: segnalazione, trattamento e fornitura

Segnalazione e trattamento

Il percorso di segnalazione e trattamento è il seguente:

1. il MMG/PLS/CA segnala sulla piattaforma Covid-19 il paziente per la presa in carico del medico USCA;
2. i colleghi medici condividono telefonicamente l'effettiva necessità di procedere a seguito di analisi e verifica dei previsti criteri clinici ed anamnestici;
3. il medico USCA, nel più breve tempo possibile, contatta telefonicamente il paziente per verificarne le condizioni di salute, lo informa del possibile trattamento e programma entro 24-48 ore l'intervento a domicilio per effettuare visita ed accertamenti diagnostici (tampone naso-faringeo molecolare o test antigenico rapido);
4. il medico USCA, dopo conferma di positività a SARS-Cov-2, comunica l'esito al medico curante e compila con il suo contributo la **scheda di arruolamento (Allegato 1)**;
5. lo specialista del centro prescrittore aziendale (MALATTIE INFETTIVE, MEDICINA INTERNA BORGOSIESIA), autorizzato a livello regionale, valuta le condizioni cliniche del paziente e verificata la sussistenza dei presupposti per l'eleggibilità, conferma al medico USCA il reclutamento e definisce la terapia appropriata (antivirale per via orale o endovenosa, anticorpi monoclonali);
6. il medico USCA, ottenuta la conferma ed informato il MMG/PLS, contatta il paziente, in caso di terapia endovenosa, da effettuare in ambiente ospedaliero, per invitarlo all'appuntamento presso il centro prescrittore. In caso di terapia orale, al fine di garantire la tempestività dell'inizio del trattamento, anche in sede di prima visita domiciliare, il medico USCA può contattare lo specialista di riferimento e, previa **verbalizzazione del consulto (Allegato 2)**, può decidere su indicazione e in accordo con il collega di avviare immediatamente il trattamento, informando il paziente, acquisendone il **consenso informato (Allegato 3)**, somministrando la prima dose e consegnando le dosi successive da assumere in autosomministrazione. Il medico USCA effettua il monitoraggio quotidiano e informa lo specialista sull'esito dello stesso, inoltre invia alla Farmacia Ospedaliera il verbale di consulto;
7. lo specialista prescrittore acquisisce il consenso informato (per il farmaco non autorizzato da EMA), compila il registro AIFA, effettua il follow up anche a distanza (es. per via telefonica), chiude il trattamento dopo circa un

mese dalla somministrazione.

Fornitura domiciliare

I farmaci sono distribuiti direttamente con le seguenti modalità:

1. la Farmacia Ospedaliera approvvigiona le Cure Domiciliari del Distretto dei farmaci necessari;
2. le Cure Domiciliari consegnano al paziente i farmaci direttamente tramite il medico USCA nel corso della visita domiciliare o indirettamente tramite altre modalità definite;
3. la Farmacia Ospedaliera mette a disposizione del medico USCA una piccola scorta di farmaci per avviare immediatamente il trattamento, in particolare nei giorni pre-festivi e festivi.





Nota 97

Chiusura piattaforma AIFA prescrizione con PT di anticoagulanti orali ai pazienti con FANV

A partire dal 1° dicembre 2020, il sistema TS ha messo a disposizione dei prescrittori un'applicazione web nel proprio portale (www.sistemats.it) per la compilazione del PT con nota 97.

L'applicazione web consente agli specialisti (esclusi i liberi professionisti) ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta di compilare on line la "Scheda di valutazione/prescrizione e follow-up per AVK e NAO/DOAC nella **Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV)**" per i farmaci con nota AIFA 97.

Nonostante la nuova piattaforma sia già largamente utilizzata dai medici della medicina generale e dagli specialisti, seppure con differenze tra le varie Regioni, AIFA per consentire piena operatività delle prescrizioni ha consentito di utilizzare sia la piattaforma TS che quella PT web-based.

AIFA, anche al fine di consentire la piena operatività delle prescrizioni tramite TS, ha stabilito che il PT web-based AIFA, riservato alla sola prescrizione specialistica, sarà attivo fino al **31 marzo 2022**.

Pertanto, la prescrizione dei NAO nel trattamento della FANV tramite PT web-based AIFA non potrà più avvenire a partire dal 1 aprile 2022.

Per eventuali richieste di supporto e assistenza, per gli aspetti inerenti alla dematerializzazione del piano terapeutico e alla relativa prescrizione è possibile contattare il servizio di assistenza al Sistema Tessera Sanitaria, disponibile al numero **800 030 070**.





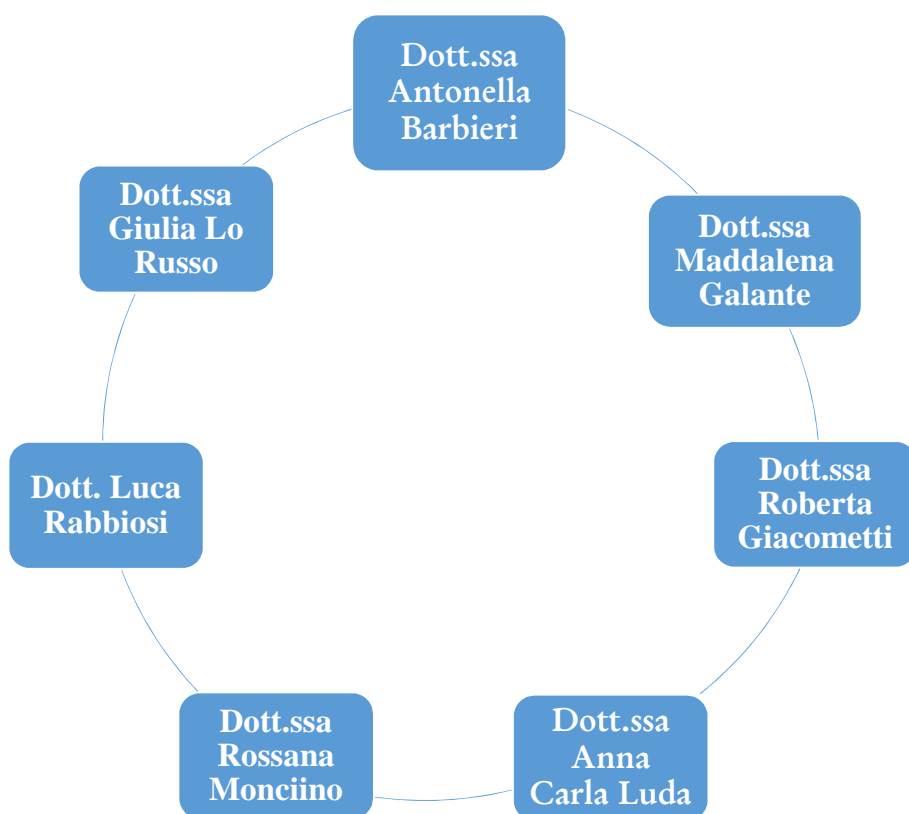
Bibliografia e fonte dati

1. COVID-19: le tre fasi dell'infezione. <https://www.humanitas.it/news/covid-19-le-tre-fasi-dellinfezione>
2. Raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers. 7 – Agg. 09/02/2022. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers7_09.02.2022
3. Circolare recante “Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2” aggiornamento del 10 febbraio 2022. https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2022/02/TrasmissioneGestionedomiciliarepazientiCOVID-19_Aggiornamentodel10febbraio2022_Prot.34351.pdf; https://portale.fnomceo.it/wpcontent/uploads/2022/02/CircolareGestionedomiciliarepazientiinfezionedaSARS-CoV-2_aggiornamentodel10febbraio2022.pdf
4. Protocollo per la presa in carico dei pazienti COVID a domicilio: definizione percorsi per trattamento terapeutico con antivirali e anticorpi monoclonali: aggiornamento. (ASLTO Città Torino Protocollo n. 2022/0044158 del 14/02/2022).
5. Chiusura piattaforma AIFA per la prescrizione con piano terapeutico degli anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (Fanv) – PT Web-based AIFA. <https://www.aifa.gov.it/-/chiusura-piattaforma-aifa-per-la-prescrizione-con-piano-terapeutico-degli-anticoagulanti-oral-ai-pazienti-con-fibrillazione-atriale-non-valvolare-fanv-pt-web-based-aifa>





Hanno collaborato a questo numero



A.S.L. VC

Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli