

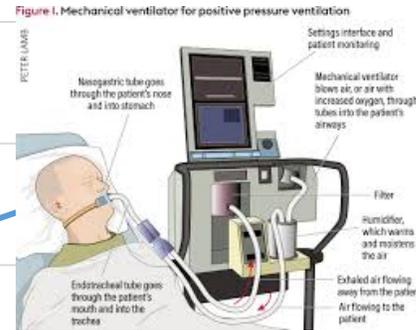
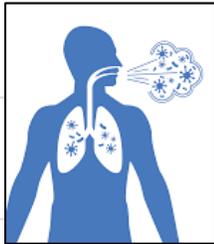
DEFINIZIONE di caso di infezione da SARS-CoV-2

Viene definito caso confermato un caso con conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2 effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità o presso i laboratori di riferimento regionali, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici presentati.

INFEZIONE DA SARS-CoV-2: SINDROMI CLINICHE

Clinical Syndrome

Disease Severity



Uncomplicated Illness

Mild Pneumonia

Severe Pneumonia

ARDS

Sepsis

Septic Shock

— Clinical Syndrome

CLASSIFICAZIONE BASATA SULLA GRAVITA' DEL QUADRO RESPIRATORIO

- **Malattia non complicata**

Sintomi non specifici come febbre, malessere, tosse, faringodinia, congestione nasale, cefalea o dolore muscolare

- **Polmonite lieve**

Diagnosi clinica e/o radiologica senza segni di severità

- **Polmonite severa**

Insufficienza respiratoria di qualsiasi grado

- **ARDS**

Definita in base al quadro EGA ($P/F < 300$ mmHg con $PEEP > 5$ cm H₂O)

COMORBOSITA' ASSOCIATE A MAGGIOR GRAVITÀ

- Età avanzata
- Malattie cardiovascolari/ipertensione
- Pneumopatie croniche
- Diabete mellito
- Insufficienza renale cronica
- Immunodepressione
- Obesità
- Malnutrizione
- Tabagismo
- Neoplasie attive o in trattamento
- Cirrosi epatica
- Gravidanza a rischio

MALATTIA NON COMPLICATA

Stratificazione rischio
deterioramento clinico

Anamnesi: età, malattia cardiovascolare,
pneumopatia, diabete, malattia renale cronica,
cirrosi, neoplasie, immunodepressione,
gravidanza, dipendenze

Stratificazione rischio
trasmissione in comunità

Fattori psicologici e
sociali

Condizioni abitative

Il paziente con basso rischio di deterioramento e basso rischio di trasmissione, potrebbe essere gestito con isolamento domiciliare

Score utilizzati per valutare criteri di gravità clinica e peggioramento-1: MEWS: Modified Early Warning Score

DATI FISIologici (indicare un solo valore per ogni fattore)							
Punteggio	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria (atti/minuto)		< 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
Frequenza cardiaca (battiti/minuto)		≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 130
Pressione sistolica (mmHg)	< 70	71-80	81-100	101-199		≥ 200	
Temperatura corporea (°C)		≤ 35 °C		35.1-38.4		≥ 38.4°C	
Sintomi neurologici				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde (GCS < 9)

PUNTEGGIO TOTALE |__|__| legenda MEWS: 0-2 paziente stabile, 3-4 instabile, ≥ 5 critico

Saturazione O₂ ____ in Aria ambiente |__| in O₂ terapia |__| _____ Lt/min

Rapporto PaO₂/FiO₂ _____

Score utilizzati per valutare criteri di gravità clinica e peggioramento-2: NEWS: National Early Warning Score

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Caratteristiche:

- Diagnosi clinica o radiologica
- Nessun sintomo o segno di compromissione respiratoria

Metodi di gestione clinica:

- Ricovero ospedaliero
- Diagnostica microbiologica aggiuntiva:
 - Ricerca virus respiratori (virus influenzale o PCR multiplex)
 - Emocolture se febbre
 - Ricerca antigene urinario Pneumococco e Legionella
 - Esami microbiologici dell'espettorato se disponibili
 - Non effettuare espettorato indotto
- Monitoraggio clinico e parametri vitali 3 volte al giorno
- Esami ematochimici
- EGA secondo necessità (dispnea, tachipnea, ridotta SpO₂, etc...)
- MEWS in caso di passaggio ad altro setting di ricovero
- Non indicazione assoluta alla TC. Effettuare precocemente TC torace senza mezzo di contrasto in caso di deterioramento clinico
- Idratazione orale
- Considerare terapia antibiotica come per polmonite comunitaria

POLMONITE LIEVE, gestione clinica e monitoraggio



POLMONITE GRAVE

Caratteristiche:

- Grave deterioramento scambi respiratori in 7-14 gg
- Tachipnea con FR > 30 atti/minuto
- SpO₂ < 90% in aria ambiente
- Dispnea
- Insufficienza respiratoria

Metodi gestionali:

- Ricovero in ambiente con competenza nella gestione IR acuta grave e ventilazione non invasiva
- Diagnostica microbiologica aggiuntiva:
 - Come per polmonite lieve
 - Considerare altre cause polmonite/insufficienza respiratoria



Monitoraggio e gestione clinica

- Stretto monitoraggio clinico e dei parametri vitali
- Monitoraggio EGA
- TC torace senza MdC a tutti i pazienti con insufficienza respiratoria
- Ecocardio trans-toracico nel sospetto di insufficienza cardiaca
- Saturimetria continua per tutti i pazienti con $FiO_2 > 35\%$ o sottoposto a NIV, cPAP, ossigenoterapia con cannule ad alti flussi
- Monitoraggio elettrocardiografico e pressorio non invasivo, nei pazienti sottoposti a NIV



TERAPIA DI SUPPORTO

- Ossigenoterapia
- Se necessario, ventilazione non invasiva (NIV), cPAP (continuous positive airway pressure), HFNO (high-flow nasal oxygen)
- Idratazione endovenosa
- Terapia antibiotica empirica o mirata
- Considerare steroide ev (metilprednisolone, iniziando con 1 mg/Kg/die in 2 dosi quotidiane)



ARDS

Table 3. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ with PEEP or CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ^c
Moderate	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Severe	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO_2 , fraction of inspired oxygen; PaO_2 , partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

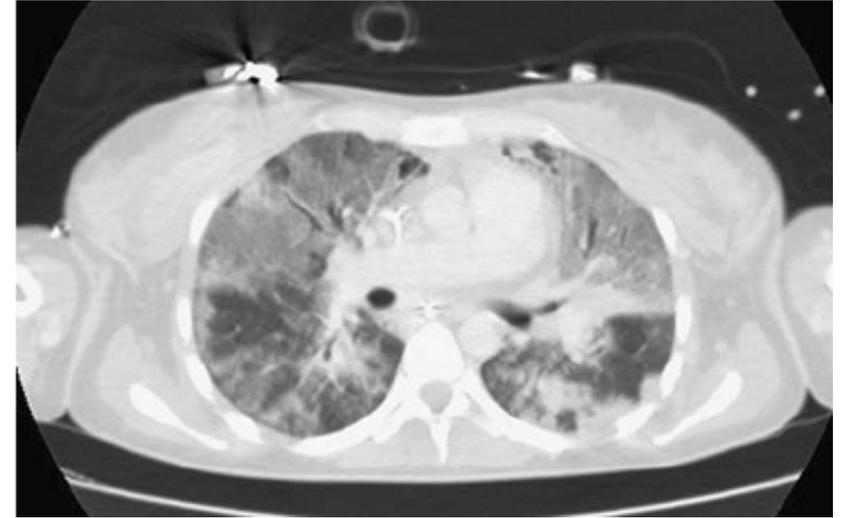
^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{barometric pressure}/760)]$.

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

ARDS

Metodi di gestione:

- Setting assistenziale è generalmente la terapia intensiva
- Nel caso di ARDS lieve ($200 < P/F < 300$ mmHg), è possibile tentare, con estrema attenzione, ventilazione non invasiva (NIV)
- In quest'ultimo caso, è necessaria la pronta disponibilità di personale in grado di eseguire intubazione endotracheale, nel caso di deterioramento clinico
- Pazienti con shock, MOF, alterazioni del sensorio con incapacità a proteggere le vie aeree devono essere intubati



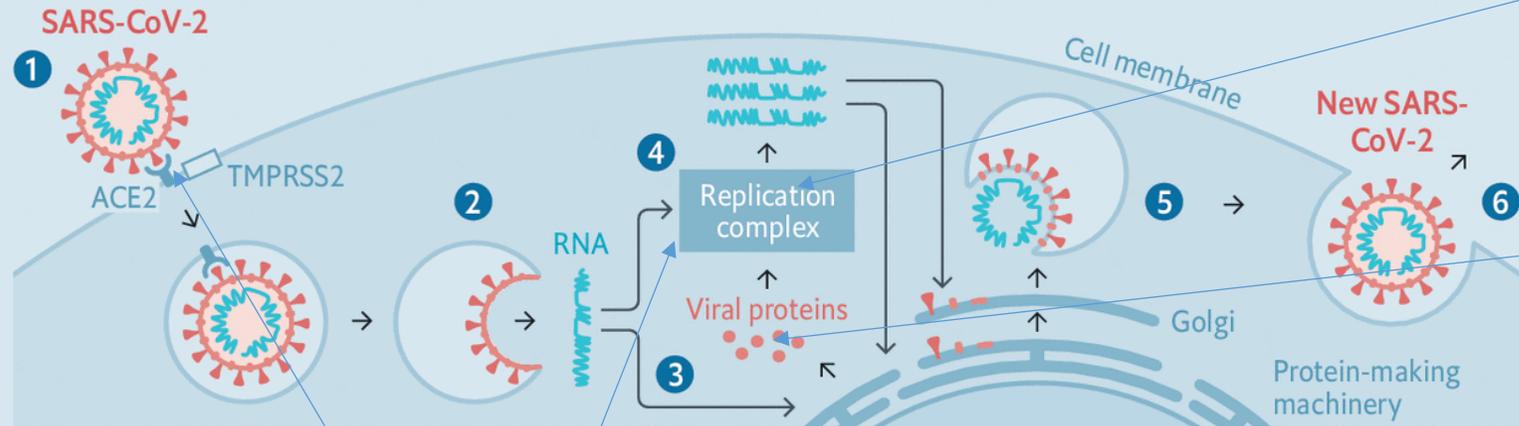
TERAPIA DI SUPPORTO

- Terapia steroidea sistemica (metilprednisolone ev)
- Terapia antibiotica empirica o mirata (attenzione a infezioni nosocomiali)
- Ventilazione meccanica invasiva protettiva come da ARDS da polmonite virale
- Gestione multidisciplinare (rianimatore, infettivologo, altri specialisti)
- Considerare ECMO in caso di ipossiemia refrattaria alla ventilazione meccanica invasiva

TARGET TERAPEUTICI

Replicazione virale

How SARS-CoV-2 replicates itself in the cells of those infected



1 Spike protein on the virion binds to ACE2, a cell-surface protein. TMPRSS2, an enzyme, helps the virion enter 2 The virion releases its RNA 3 Some RNA is translated into proteins by the cell's machinery 4 Some of these proteins form a replication complex to make more RNA 5 Proteins and RNA are assembled into a new virion in the Golgi and 6 released

Sources: Song et al., *Viruses*, 2019; Jiang et al., *Emerging Microbes and Infections*, 2012; *The Economist*

Remdesivir: inibitore della RNA polimerasi

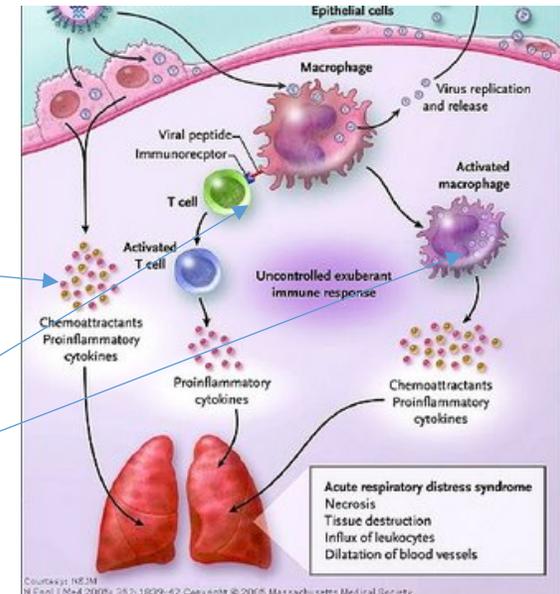
Lopinavir/Ritonavir: inibitore delle proteasi

Cloroquina-Idrossicloroquina:

1. Alterazione pH della membrana cellulare (inibizione della fusione)
2. Inibizione della replicazione virale
3. Effetto antinfiammatorio

Tocilizumab: inibizione IL-6

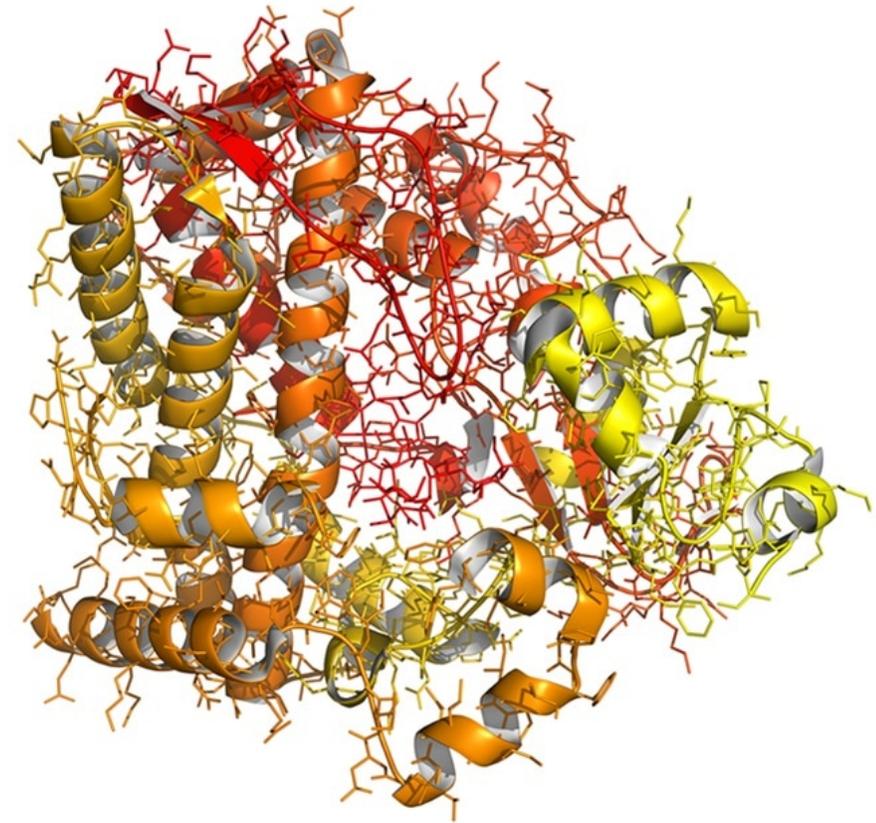
Corticosteroidi: inibizione NF- κ B pathway



Risposta infiammatoria

LOPINAVIR/RITONAVIR

- Notevole esperienza in terapia HIV
- Interazione con citocromo P450 CYP3A
- Controllare sempre interazioni farmacologiche
- Rischio di alterazioni farmacocinetiche importanti, con eventi avversi potenzialmente gravi
- Frequenti effetti collaterali di Lopinavir/ritonavir sono la diarrea ed altri disturbi gastroenterici
- Risorse da consultare: Linee guida «*European AIDS Clinical Society*» (EACS) oppure www.hiv-druginteractions.org



CYP 3A4

CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA

- Notevole esperienza della cloroquina come antimalarico
- Controindicata Cloroquina nel deficit di G6PDH, malattie del sangue e organi ematopoietici, miastenia, retinopatia, gravidanza, allattamento, psoriasi, porfiria, epilessia
- Effetti avversi: disturbi gastroenterici e visivi
- Possibile incremento del QT, specialmente in pazienti a rischio
- Emivita allungata dalla co-somministrazione con lopinavir-ritonavir → controllare frequentemente ECG

Letter

Advance Publication DOI: 10.5582/bst.2020.01047

Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies

Jianjun Gao^{1,*}, Zhenxue Tian², Xu Yang²

¹Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao, China;

²Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, China.

Cell Research

www.nature.com/cr
www.cell-research.com



LETTER TO THE EDITOR

OPEN

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

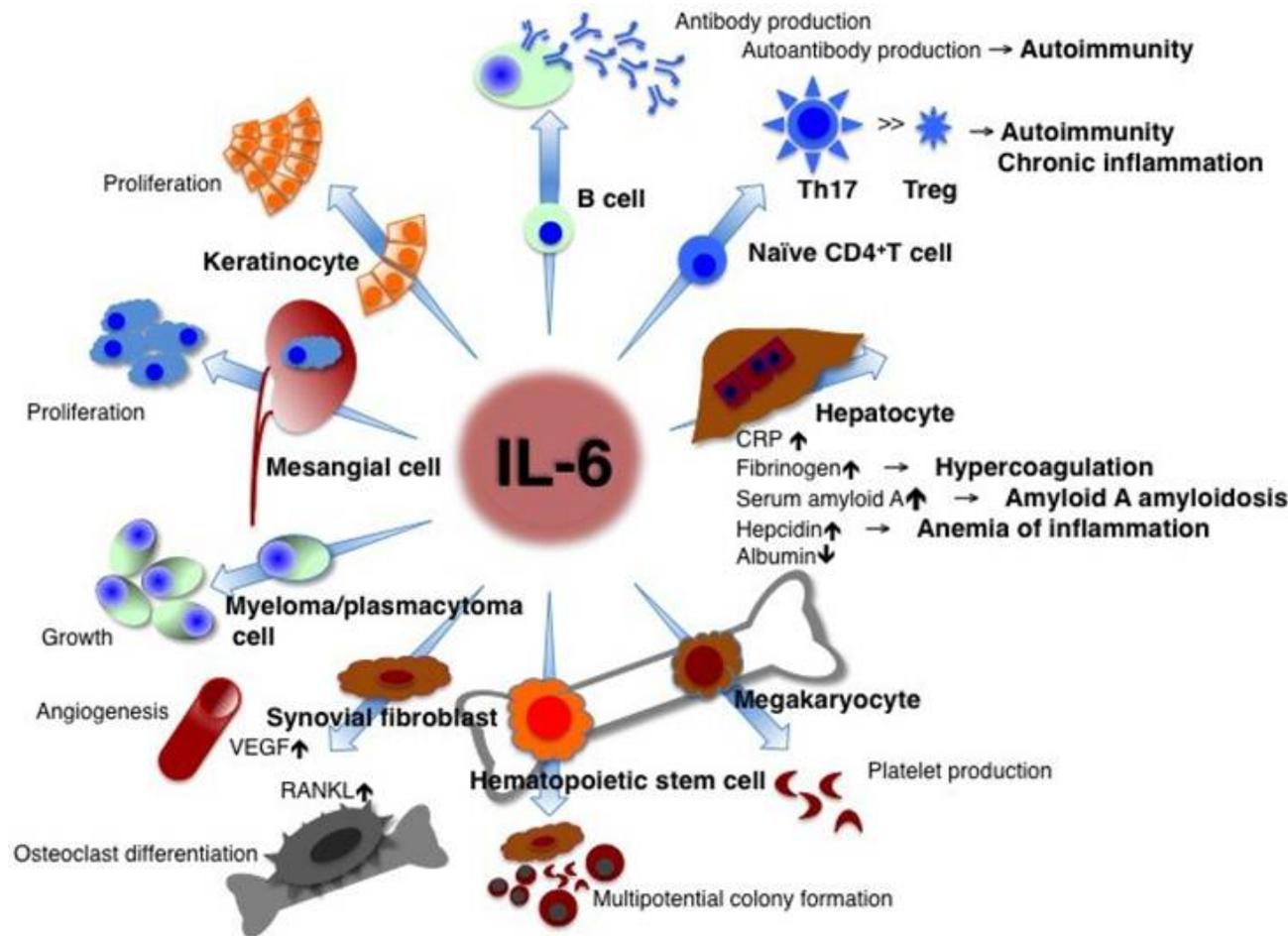
Cell Research (2020) 0:1–3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

REMDESIVIR (GS-5734)

- Richiesta uso compassionevole/trial clinico
- Analogo nucleotidico, inibitore della RNA polimerasi RNA-dipendente.
- In modelli animali infetti con coronavirus MERS, Remdesivir sembra avere maggiore efficacia rispetto al trattamento con lopinavir/ritonavir + interferone beta 1/b.
- Già utilizzato in pazienti affetti da «*Ebola Virus Disease*» (EVD), nell'ambito del PALM Study
- Schema somministrazione: 200 mg ev LD, seguito da 100 mg/die per ulteriori 9 giorni

TOCILIZUMAB: Ab MONOCLONALE ANTI-IL6

- IL-6: citochina multifunzionale
- Proteina di fase acuta
- Importante mediatore della febbre e della risposta infiammatoria sistemica
- 2 forme recettoriali (di membrana e solubile)
- IL-6 e altre citochine infiammatorie sono presenti a livelli molto elevati nei pazienti affetti da COVID-19
- Tessuto polmonare di pazienti deceduti per COVID-19 mostrava ricco essudato infiammatorio cellulare

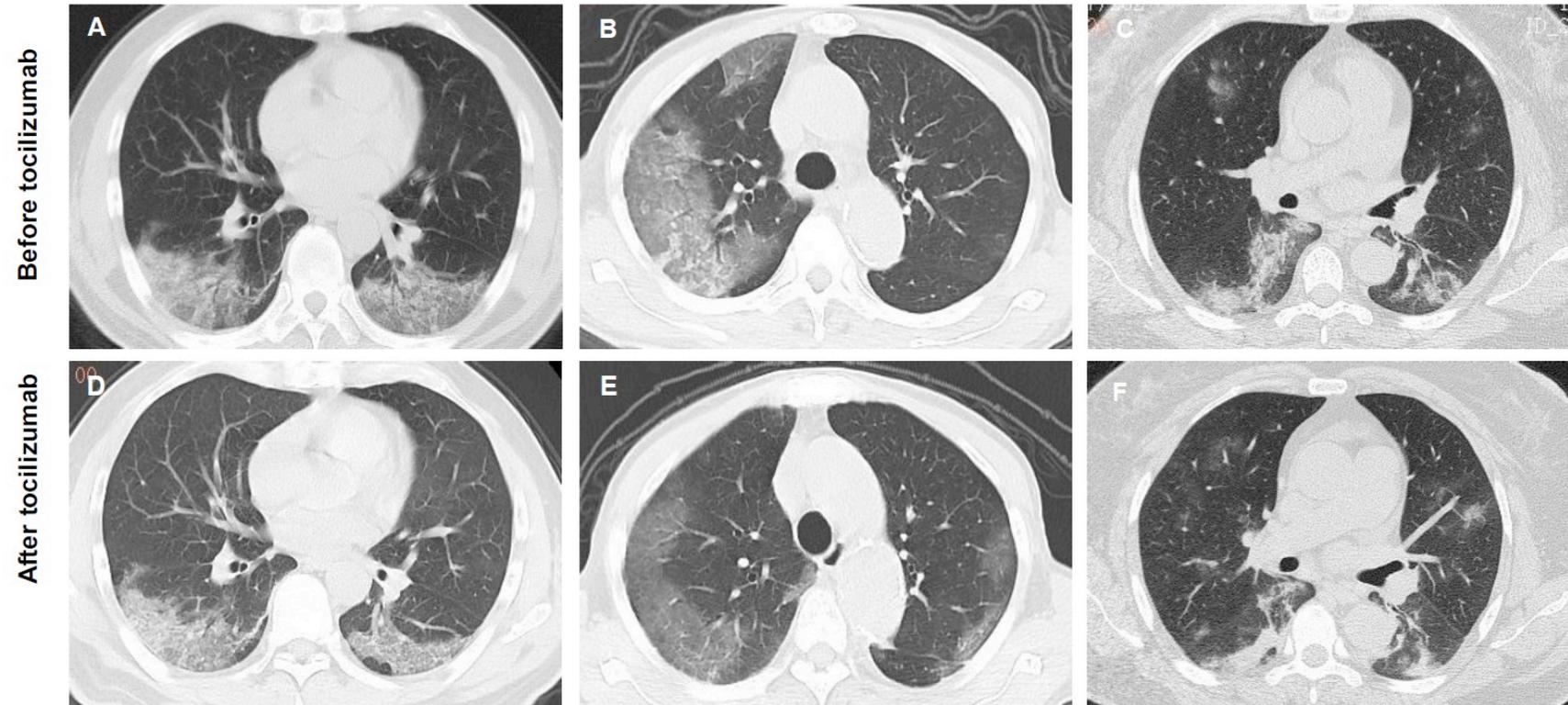


TOCILIZUMAB: Ab MONOCLONALE ANTI-IL6

- Anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il recettore dell'interleuchina 6 (IL-6)
- Utilizzato per forme gravi o resistenti di artrite reumatoide
- Nel 2017, la *U.S. Food and Drug Administration* ha approvato l'utilizzo di TCZ per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine, in cui la risposta immunitaria esagerata avrebbe origine da causa infettiva o iatrogena (*CAR-t therapies*). L'IL-6 pare abbia un ruolo centrale come mediatore della tossicità. 5 gradi di gravità: da sintomi lievi simil-influenzali a quadri gravi a rapida insorgenza con complicanze letali quali disfunzione cardiaca, ARDS e MOF

TOCILIZUMAB: Ab MONOCLONALE ANTI-IL6

- Diversi studi condotti in Cina, correlano l'infiammazione e il danno polmonare indotto dal rilascio di citochine, alla evoluzione del quadro clinico di polmonite rapidamente progressiva nei pazienti critici
- Differenze significative nell'espressione sierica dei livelli del recettore dell'IL-2 e IL-6 sono state identificate in diverse fasi di malattia. In particolare, i livelli di IL-6 erano significativamente più elevati nei soggetti con malattia severa rispetto ai soggetti con sintomi lievi
- Dati preliminare di uno studio osservazionale condotto in Cina, hanno ottenuto dati incoraggianti in forme gravi di COVID-19 trattate con TCZ: miglioramento sintomatologia, livelli pO₂, del quadro TC).
- Riportati effetti terapeutici rapidi



Xiaoling X, Mingfeng H, Tiantian L, Wei S, Dongsheng W, Binqing F, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020

Shang, The Lancet, 2020

Wang, Jama, 2020

COVID-19 QUADRI RADIOLOGICI

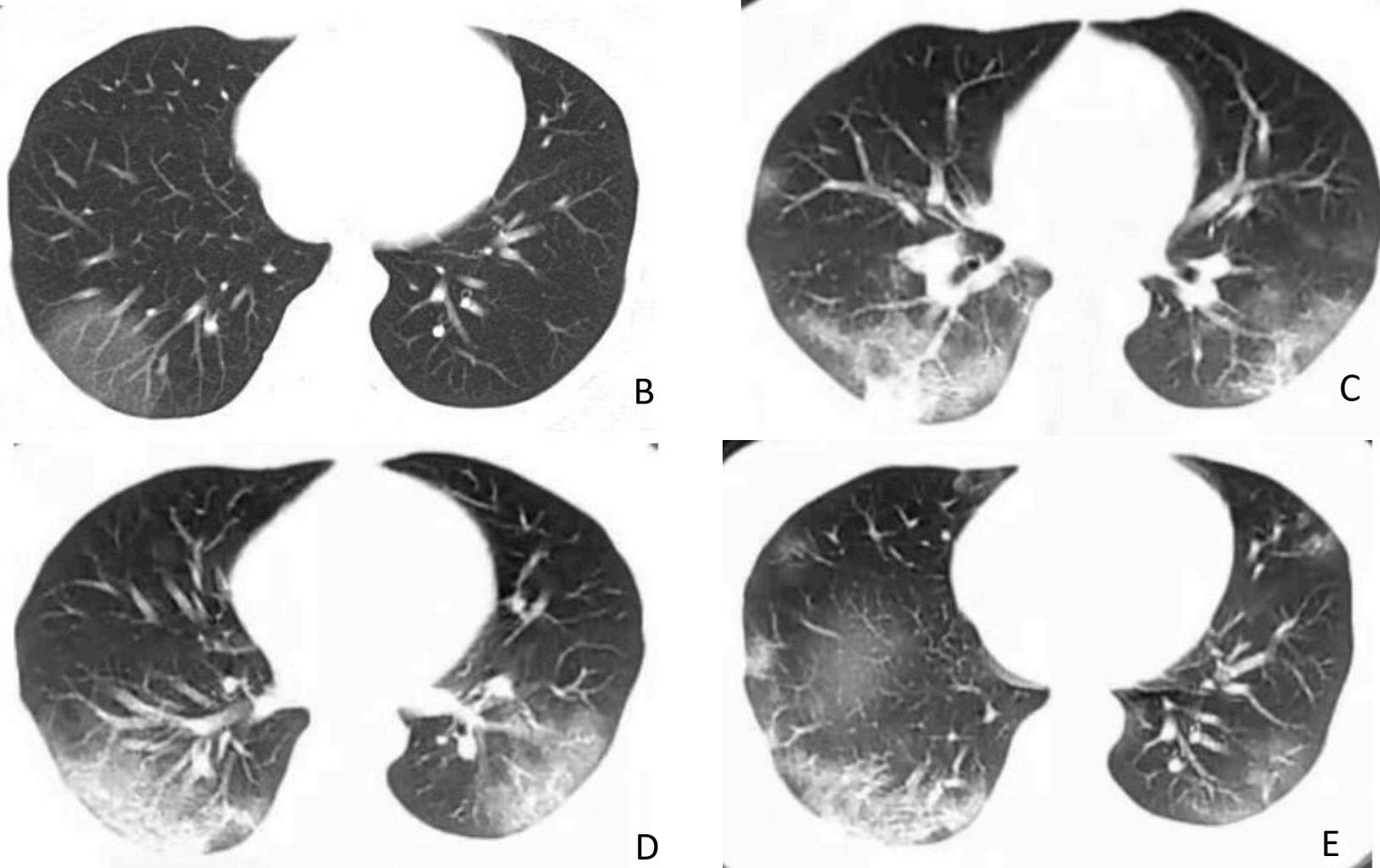


Fig. 1. 40-year-old female patient with Coronavirus disease 2019 pneumonia.

Initial chest CT scan performed on day of admission (3 days after onset of fever). **(B)** shows GGOs in subpleural area of right lower lobe. Left lung is normal. **C-E.**

Follow-up chest CT scans taken 6 days after onset of fever.

COVID-19 QUADRI RADIOLOGICI

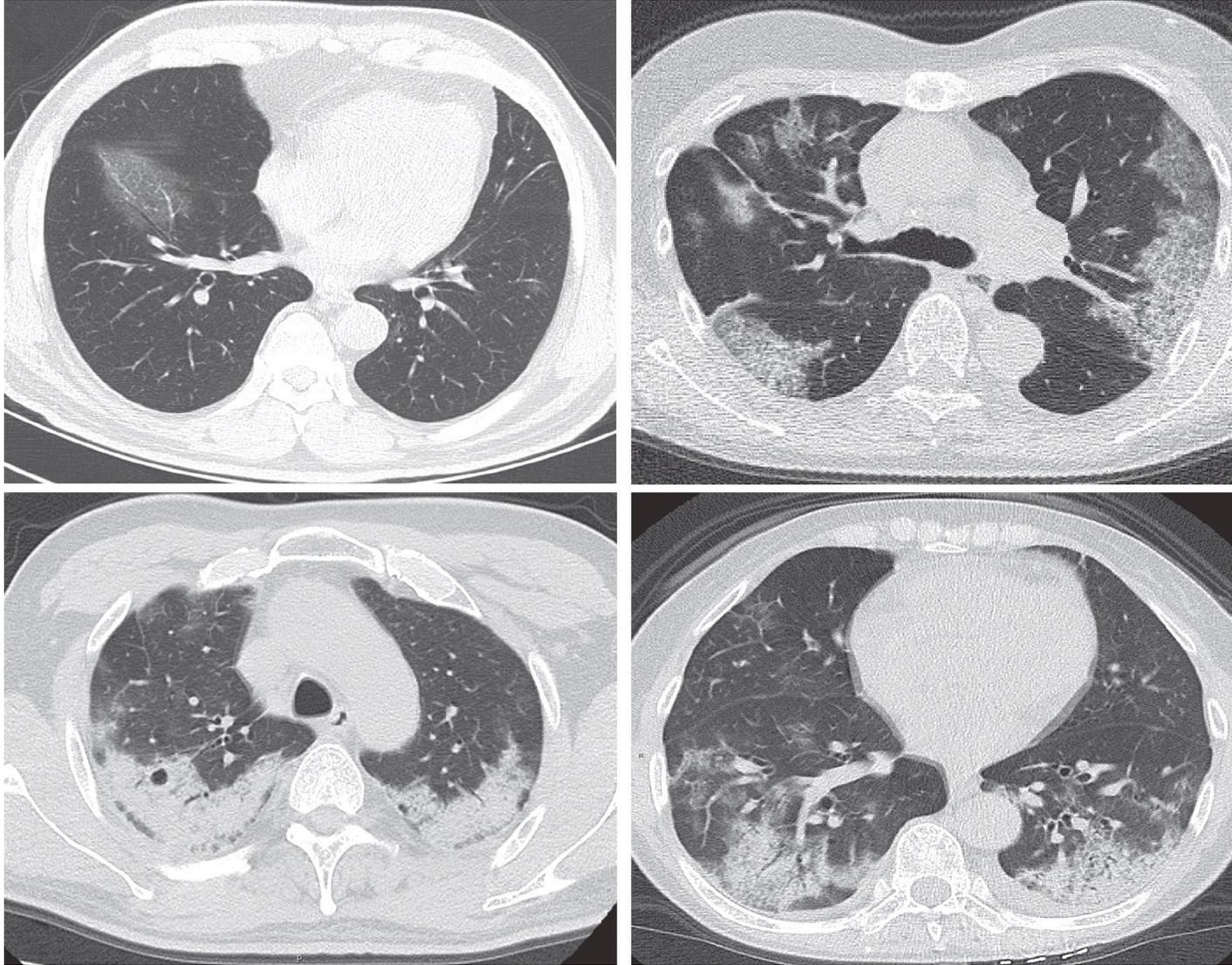


Figure 2: Transverse thin-section CT scans in patients with COVID-19 pneumonia

(A) 56-year-old man, day 3 after symptom onset: focal ground-glass opacity associated with smooth interlobular and intralobular septal thickening in the right lower lobes.

(B) 74-year-old woman, day 10 after symptom onset: bilateral, peripheral ground-glass opacity associated with smooth interlobular and intralobular septal

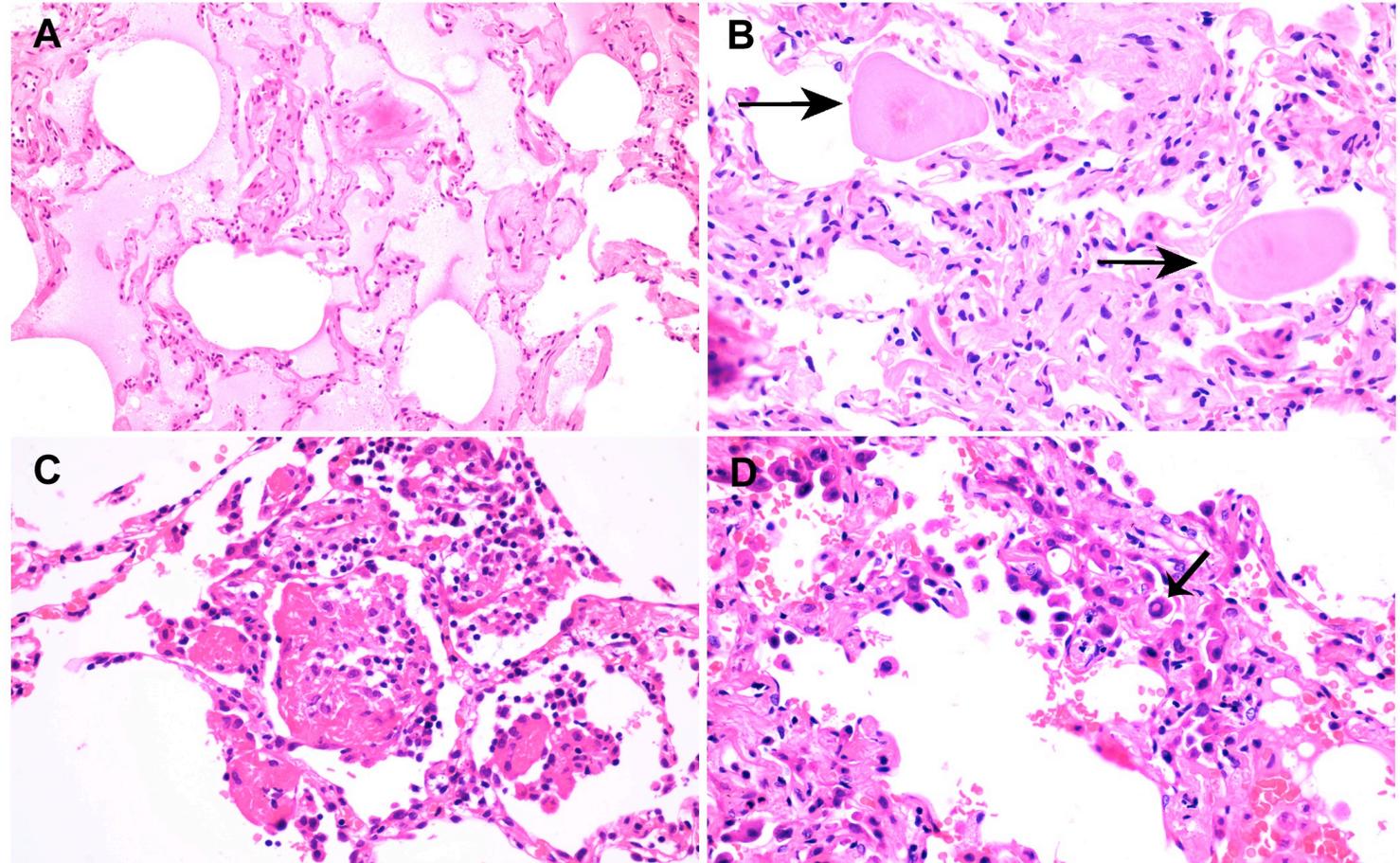
thickening (crazy-paving pattern). (C) 61-year-old woman, day 20 after symptom onset: bilateral and peripheral predominant consolidation pattern with a round

cystic change internally (arrow). (D) 63-year-old woman, day 17 after symptom onset: bilateral, peripheral mixed pattern associated with air bronchograms in both

lower and upper lobes, with a small amount of pleural effusion (arrows).

COVID-19 LUNG PATHOLOGY

Proteinaceous exudates in alveolar spaces, with granules; B. Scattered large protein globules (arrows); C. Intraalveolar fibrin with early organization, with mononuclear inflammatory cells and multinucleated giant cells; Hyperplastic pneumocytes, some with suspected viral inclusions (arrow).



Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb 27. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.

CONCLUSIONE

Allocazione risorse in fase di epidemia

