

CURARE PRESTO CURARE A CASA

Anche dopo il Covid-19

DI LUIGI CAVANNA

Con l'emergenza causata da COVID-19 si è rapidamente passati dalla fase epidemica a quella pandemica fino all'innescò di una vera e propria sindemia, cioè un insieme di problematiche riguardanti la salute, l'ambiente, l'economia ed il sociale. A febbraio 2020, quando venne diagnosticato il primo paziente in Italia (Codogno, Lodi) affetto da Covid-19, si iniziò subito a parlare di pronto soccorso, posti letto in ospedale, terapie intensive, pazienti intubati (purtroppo). Ancora oggi, dopo circa 12 mesi l'attenzione delle Istituzioni preposte e della maggior parte dei media è concentrata su di una visione e gestione ospedalocentrica di covid-19: letti in ospedale, terapie intensive.

Nell'ultima settimana di febbraio 2020 Piacenza è stata investita da un'onda d'urto incredibile: decine e decine di malati arrivavano al pronto soccorso dell'ospedale cittadino, quasi tutti con grave insufficienza respiratoria che richiedeva intervento di urgenza; l'ospedale veniva trasformato rapidamente in un immenso contenitore di malati Covid positivi. I reparti medici, chirurgici, generali e specialistici venivano trasformati in reparti Covid, le sale operatorie trasformate in terapie intensive, altri ospedali della provincia trasformati in reparti Covid positivi. Tale situazione era simile nelle realtà vicine come Cremona, Lodi, Bergamo.

Tuttavia non si poteva non considerare due elementi fondamentali, uno di ordine generale: Covid-19 è una malattia infettiva virale altamente contagiosa che, come tutte le malattie infettive, è caratterizzata da determinati tempi, variabili tra le persone, ma entro certi limiti: fase del contagio, fase preclinica, fase asintomatica, paucisintomatica, fase dei sintomi, fase del peggioramento/miglioramento. Ed una di ordine pratico: il 100% dei pazienti Covid che giungevano nei pronto soccorso (in medicina si dice che il 100% sia molto difficile, quasi impossibile, in questo contesto però era così), era affetto da insufficienza respiratoria e da sintomatologia che durava da giorni, spesso anche diversi giorni (oltre 10-15). Inoltre, i pazienti Covid che venivano ricoverati ricevevano come terapia specifica della malattia due farmaci: idrossiclorochina e un antivirale entrambi i farmaci era somministrati per bocca, e di facile assunzione.

A questo punto si prese la decisione di intervenire precocemente a domicilio con l'obiettivo di diagnosticare ed iniziare la cura all'esordio dei sintomi, secondo il modello pragmatico che permetteva di eseguire una diagnosi attendibile e di controllare anche in remoto il malato. Si istituì ai primi di marzo una prima unità mobile costituita da un medico e da un infermiere che muniti di pre-

sidi di protezione individuale, (che venivano cambiati dopo ogni visita), con l'occorrenza per visita, diagnosi e terapia: fonendoscopio, tampone nasofaringeo, provette per prelievi ematici, ecografo per esame del torace, saturimetro da lasciare al malato, farmaci: eparina sottocute, antibiotici (azitromicina), idrossiclorochina, cortisone, antipiretici e antivirali. I pazienti potevano chiedere l'intervento o con chiamata diretta al reparto (il numero era stato messo su facebook) o chiamare il medico curante che poi chiamava l'unità mobile. Alcuni giorni dopo, esattamente il 9 marzo, il Ministero della Salu-

te con Decreto Legge N.14 istituiva le Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA) che nella realtà di Piacenza venivano implementate secondo il modello sopra descritto, (capacità diagnostico/terapeutica, eco torace, tamponi e controllo in remoto). Da sottolineare che a marzo 2020 i tamponi scarseggiavano e le risposte erano tardive, di conseguenza quando la diagnosi clinico/ecografica era compatibile con Covid-19 tenendo conto anche della componente epidemiologica (es. convivente con Covid già diagnosticato), la terapia veniva subito iniziata senza attendere il referto del tampone che spesso arrivava quando il paziente era guarito.

Altra possibilità che si è aggiunta a questo modello è stata quella di poter prescrivere per via telematica l'ossigeno, che veniva poi dispensato entro poche ore. Ai primi di marzo non esistevano linee guida sulle cure domiciliari, per la verità a distanza di un anno sono ancora scarse, e sapendo di trovarci in una situazione estremamente straordinaria si è cercato di dare una risposta "straordi-

naria" per quel periodo: curare a casa precocemente. Tale risposta si è dimostrata nella pratica clinica estremamente efficace. E' stata poi seguita una metodologia la più scientifica possibile classificando i pazienti affetti da covid-19 secondo la classifica-

zione in stadi elaborata prima dai cinesi (1) e poi simultaneamente dal National Institutes of Health (NIH) statunitense (2), i malati Covid da noi seguiti a domicilio venivano classificati in 5 stadi come i malati ricoverati: 1. Stadio asintomatico, 2. Stadio lieve (sintomo quale febbre, tosse ma senza dispnea e con eco torace nega-

tiva), 3. Stadio moderato (sintomi e saturazione di O₂ ≥ 94% con ecografia positiva per polmonite), 4. Stadio severo (saturazione ≤94%, polmonite e dispnea), 5. Stadio critico: grave insufficienza respiratoria, shock settico, dispnea multiorgano (da rianimazione).

Dopo i primi pazienti curati con successo anche affetti da forme severe, del resto molti malati non volevano essere ricoverati in quanto la mortalità ospedaliera era molto elevata, i media locali e nazionali si sono interessati al nostro modello e circa un mese dopo il 9 aprile la prestigiosa rivista *Time* ha dedicato la prima pagina all'esperienza delle cure precoci Covid nella Provincia di Piacenza "The Italian Doctor Flattening the Curve by Treating Covid-19 Patients in Their Home" (3). Nei giorni successivi anche la rivista *Sanità e Informazione* riprese l'attività sul territorio piacentino (4).

I risultati del primo mese di attività sono stati analizzati ed inviati ad una rivista per la pubblicazione peer review ed il lavoro è attualmente in valutazione dei revisori.

Sono stati esaminati 124 pazienti consecutivi, 58 uomini e 66 donne di età media 58.10 ± 15.63 anni (limiti 18-91). 68 pazienti (54.84% avevano una o più comorbilità: ipertensione, broncopatia cronica ostruttiva, diabete, malattia cardio vascolare e tumore. Quarantasette pazienti (37.9%) aveva una forma lieve, 44 (35.49%) moderata e, 33 (26.61) uno stadio severo di malattia. Dieci pazienti con forma lieve e paucisintomatici, non furono trattati con farmaci, i rimanenti 114 (92%) furono trattati secondo le raccomandazioni di allora: idrossiclorochina (ICQ) 400 mgx2 al primo giorno, poi 200 mgx2/die per 6 giorni, davanavir/cobacistat (DC) 800/150 mg: 1 compressa die per sette giorni, per i pazienti con controindicazioni a DC, veniva somministrata azitromicina (500 mg) 1 al giorno per 6 giorni. Il cortisone (prednisone) 35.5 mg/die veniva dato ai pazienti con dispnea o tosse insistente, per pazienti allettati: eparina sottocute 4 o 6 mila/die, se saturazione di O₂ ≤ 93 si iniziava trattamento con O₂. Tutti i pazienti venivano monitorati in remoto valutando alimentazione, idratazione, saturazione O₂, assunzione di farmaci, effetti collaterali e venivano visitati ogni 3-4 giorni, in modo più ravvicinato, se necessario. Gli endpoint del programma erano: ospedalizzazione, mortalità a 30 ed a 60 giorni. Sono stati ricoverati 4 pazienti (3.23%), tutti dimessi con una mediana di ricovero di circa 4 giorni (range 1-7 giorni). Nessun decesso a 30 ed a 60 giorni. Attualmente stiamo analizzando i dati dei pazienti seguiti nei mesi di aprile, maggio e giugno i cui risultati ricalcano quelli sopra riportati.

Tutti i pazienti venivano monitorati in remoto valutando alimentazione, idratazione, saturazione O₂, assunzione di farmaci, effetti collaterali e venivano visitati ogni 3-4 giorni, in modo più ravvicinato, se necessario. Di quelli trattati a casa sono stati ricoverati 4 pazienti (3.23%), tutti dimessi con una mediana di ricovero di circa 4 giorni. Nessun decesso a 30 ed a 60 giorni.

I dati di letteratura sulle cure precoci extra-ospedale di Covid-19 sono tuttavia scarsi; riportiamo i risultati di una revisione della letteratura, in corso di analisi presso il nostro centro.

A sostegno dell'importanza delle cure precoci pre-ospedaliere di Covid-19 abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura utilizzando un metodo codificato e validato il metodo PRISMA (*referred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), una linea guida per la conduzione di revisioni sistematiche e meta-analisi che prevede 27 item e un diagramma di flusso in 4 step, necessari per la pubblicazione su riviste scientifiche indicizzate.

Abbiamo utilizzato specifici criteri di inclusione per gli studi di interesse: gli studi dovevano riportare trattamenti per Covid-19, gli studi potevano essere sia osservazionali che sperimentali, doveva essere disponibile l'intero testo e dovevano riportare il tasso di ospedalizzazione, i pazienti dovevano avere più di 18 anni e essere stati trattati al domicilio; sono stati esclusi studi preclinici, epidemiologici e case report, studi su terapie come profilassi per Covid-19 e su pazienti ospedalizzati. Inizialmente sono stati identificati 139 risultati dalle banche dati PubMed, MedRxiv e Cochrane, dopo la rimozione dei duplicati e degli studi che non corrispondevano ai criteri di inclusione richiesti sono rimasti 17 studi: 4 studi randomizzati (5,9,14,19), 8 studi prospettici (6,7,8,16,17,18,19,20,21), 4 retrospettivi (10,11,12,13) e 1 studio cross sectional (15) (Tab.1).

I paesi in cui sono stati condotti sono Brasile, Arabia Saudita, Spagna, Francia, Ger-

mania, Iran, Qatar, Bulgaria, Canada, Turchia e Stati Uniti. Sono stati trattati migliaia di pazienti (Tabella 1), con un età media di 49 anni (per due studi non è riportata l'età), solo una parte degli studi riporta la durata dei sintomi prima dell'inizio della terapia, in generale è inferiore a 7 giorni. I principali trattamenti utilizzati sono idrossiclorochina e azitromicina, inoltre gli autori hanno riportato l'uso di zinco, budesonide, cetirizine, desametasone, doxociclina, Febuxostat, ivermectina, nitazoxanide e prednisone. La maggior parte degli studi 14 (82%) concorda sul benefici dell'uso precoce di idrossiclorochina, da sola o in combinazione con azitromicina, per ridurre il rischio di ospedalizzazione data la sua alta tollerabilità e minimi effetti collaterali; inoltre Febuxostat viene ritenuto una buona alternativa per il trattamento precoce di pazienti COVID-19 positivi con controindicazioni all'uso dell'idrossiclorochina (è riportato in letteratura che può prolungare l'intervallo QTc nei pazienti con specifici fattori di rischio per cui è sconsigliata nei gravi cardiopatici), lo stesso viene riportato per combinazioni "multidrug" con doxociclina, desametasone e zinco. Lo zinco sembra avere un effetto, in combinazione con l'idrossiclorochina, nel ridurre il rischio di ospedalizzazione.

Due studi valutano principalmente la carica virale come outcome e non segnalano, per questo outcome, un maggiore effetto dato dalla combinazione idrossiclorochina e azitromicina o solo idrossiclorochina, uno studio sottolinea l'importanza del trattamento precoce, pur non evidenziando un maggiore beneficio nei pazienti trattati con

idrossiclorochina. I risultati di questa meta-analisi (non ancora pubblicati) verranno inviati prossimamente per la pubblicazione su rivista censita.

Negli ultimi mesi si è assistito ad un maggior interesse della comunità scientifica sul-

Il modello di medicina di iniziativa, che vede il medico ospedaliero che va sul territorio per continuità assistenziale integrandosi con il medico di medicina generale, potrà aiutare il processo di un vero continuum di cure utile anche dopo il Covid, soprattutto per i pazienti con malattie croniche e debilitanti quali, tra gli altri, malati oncologici, cardiopatici, neurologici

le cure precoci a casa, come il documento del prof. Giuseppe Remuzzi (22) in cui si evidenzia la necessità di curare precocemente senza aspettare l'esito del tampone, con l'obiettivo di prevenire la reazione infiammatoria che se non controllata può portare a gravi danni non solo polmonari, al ricovero in terapia intensiva ed al rischio di morte.

Secondo Remuzzi e collaboratori (22) è necessario utilizzare farmaci con proprietà antiinfiammatorie e citano aspirina o nimesulide (Aulin), piuttosto che paracetamolo (Tachipirina), in caso di peggioramento viene suggerito il cortisone ed eparina sottocute. L'antibiotico, in genere l'azitromicina, viene riservato a soggetti fragili. E' molto importante ciò che viene affermato perché, a nostro avviso, si evidenzia un punto fondamentale: curare presto, curare a casa e monitorare i pazienti; in questo modo, più pazienti sono guariti e meno sono ricoverati. Recentemente sono stati pubblicati diverse modalità e schemi di terapia domiciliare dei pazienti affetti da covid-19: da parte del Ministero della Salute (23), da parte di medici con esperienze territoriali italiani condivise anche da specialisti di oltreoceano quali Rish Y. e Mc Culloch PA e tradotte in lingue di più paesi (24), da parte del Dipartimento Interaziendale Funzionale a Valenza Regionale "malattie ed emergenze Infettive (25) solo per citarne alcuni.

Tabella 1.¹

Primo Autore	Tipo di studio	Numero di Pazienti * (treatment/control)	Trattamento **	Tasso ospedalizzazione
Agusti A	Studio Randomizzato	87/55	HCQ vs ST	0%/0%
Cadegiani	Studio prospettico	585/137/585	AZ+ HCQ or NI or IV	0%/19.7%/14%
Cadegiani	Studio prospettico	270	AZ+ HCQ or NI or IV	0%
Davoodi	Studio Randomizzato	25/29	HCQ vs FBX	12.5% vs 10.3%
Derwand	Studio retrospettivo	141/377	HCQ+AZ+Zi vs ST	2.8% vs 15.4%
Esper R	Studio prospettico	412/224	HCQ+AZ early treatment (<7 days of symptoms) or late treatment (>7 days of symptoms) vs ST	early 1.17%, late 3.2% vs 5.4%
Fonseca	Studio retrospettivo	159/175/139	HCQ+ Pr vs HCQ vs Pr	10.06% vs 14.29% vs 10.07%
Guérin	Studio retrospettivo	34/20/34	AZ or HCQ+AZ vs ST	0% vs 15% vs 2.94%
Lagier	Studio retrospettivo	3,119/218/ 101/137/162	HCQ+AZ≥3 days/HC-Q+AZ≤3 days/HCQ/AZ/ST	13.8%/39.4%/ 35.6%/62.8% /21.6%
Mitja	Studio Randomizzato	136/157	HCQ/ST	5.9%/7.1
Mohana	Osservazionale cross-sectional	2733	HCQ+Zi	0%
Omrani	Studio prospettico	152/152/152	HCQ+AZ/HCQ/placebo	2.63%/2.01% /2.63%
Procter	Studio prospettico	320	Zi+HCQ+Dx+Bu+Dm	1.88%
Simova	Studio prospettico	33/5	HCQ+AZ+Zi or alternative treatment regimens (no HCQ)	0%/40%
Skipper	Studio Randomizzato	212/211	HCQ or placebo	1.89%/4.74%
Sogut	Studio prospettico	152	HCQ	8.55%
Sulaiman	Studio prospettico	1,817/3,274	HCQ+Zi+Ce or ST	9.4%/ 16.6%

1. Elaborazione di Luigi Cavanna

* Numero di pazienti per protocollo

** AZ: azithromycin, Bu:budesonide, Ce:Cetirizine, Dm:Dexametasone, Dx: Doxycycline, FBX: Febuxostat, HCQ: hydroxychloroquine, IV: ivermectin, NI: nitazoxanide, nr:not reported, ST: symptomatic treatment, Pr: prednisone, Zi: zinc sulfate.

Non si può non evidenziare che i farmaci utilizzati a domicilio dovrebbero avere alcune caratteristiche quali la semplicità della via di somministrazione, effetti collaterali limitati, breve tempo di trattamento, efficacia, tollerabilità ed infine il costo dovrebbe essere contenuto.

Nell'esperienza personale, utilizzando idrossiclorochina ed azitromicina come farmaci base alle dosi giornaliere non elevate e per la durata di un trattamento limitato, (6-7 giorni) il rapporto rischio beneficio è stato sicuramente favorevole, con basso numero di ricoveri ed elevato numero di persone guarite. Ma il punto fondamentale rimane la precocità delle cure: entro 4 giorni dall'esordio dei sintomi il trattamento è più efficace rispetto ad una somministrazione tardiva come evidenziato anche in un sottogruppo di pazienti particolarmente fragili come i pazienti oncologici con Covid, in un nostro studio recentemente pubblicato (26).

Anche l'Accademia Nazionale dei Lincei ha prodotto un importante e completo documento sui farmaci per la prevenzione e il trattamento di covid-19 e delle sue complicanze (27). Più recentemente sono stati pubblicati ricerche su anticorpi monoclonali utilizzati nella cura di Covid-19 in fase precoce, pre-ricovero ospedaliero. Weinreich DM et al (28) descrivono i risultati ad interim dell'utilizzo di due monoclonali: casirimivab e imdevimab (chiamati REGN-COV-2) diretti contro la proteina spike del virus. I pazienti (275) hanno iniziato la cura con i monoclonali entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi. Il farmaco veniva somministrato via venosa a dosaggi differenti. Il risultato ha evidenziato una buona riduzione della carica virale con buona tollerabilità. Chen et al (29) hanno studiato l'effetto dell'anticorpo monoclonale Bamlanivimab somministrata a dosi diverse a 309 pazienti con Covid-19, confrontati con 143 pazienti trattati con placebo entro una mediana di 4 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

I pazienti trattati con anticorpo monoclonale hanno presentato un miglioramento dei sintomi ed una riduzione della carica virale. E' molto verosimile, vista l'efficacia di questi farmaci e l'interesse dell'industria, una espansione dell'utilizzo dei monoclonali non solo nei pazienti affetti da covid-19 ma anche in persone esposte al Covid con intento di prevenzione.

Sicuramente riteniamo che la ricerca di cure efficaci e precoci del Covid-19 debba essere sviluppata in parallelo al vaccino, con l'obiettivo di evitare il ricovero e di ridurre la mortalità. Nelle cure domiciliari un ruolo fondamentale lo devono avere non solo i medici di medicina generale, cui sicuramente va il compito principale, ma in una visione più innovativa, anche i medici ospedalieri, che come è avvenuto in alcune realtà con il modello delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA), i professionisti sono usciti dall'ospedale e sono andati sul territorio, nelle case dei pazienti. Il modello di medicina di iniziativa che vede il medico ospedaliero che va sul territorio per continuità assistenziale integrandosi con il medico di medicina generale potrà aiutare il processo di un vero continuum di cure soprattutto per i pazienti con malattie croniche e debilitanti quali malati oncologici, cardiopatici, neurologici, ecc.

Bibliografia

- (1) FENG Y et al. *Am J. resp crist med* 2020. Jun 1; 201 (11): 1380-1388. Doi: 10.1164 / rccm. 202002-0445OC.PMID: 32275452; PMID: PMC7258639
- (2) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *COVID Treatment Guidelines. Management of persons with COVID Bethesda, MD NIH; 2020.* <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
- (3) [HTTPS://time.com/collection/coronavirus-heroes/](https://time.com/collection/coronavirus-heroes/)
- (4) [HTTPS://www.sanitainformazione.it/salute/vi-site-domiciliari-cure-precoci-e-controllo-da-re](https://www.sanitainformazione.it/salute/vi-site-domiciliari-cure-precoci-e-controllo-da-re)

- moto-con-il-modello-piacenza-il-coronavirus-si-sconfigge-casa-per-casa.
- (5) AGUSTI et al., *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, doi:10.1016/j.eimc.2020.
- (6) ESPER et al, *Prevent Senior Institute*, São Paulo, Brazil (Preprint).
- (7) CADEGIANI et al., *medRxiv*, doi: 10.1101 / 2020.10.31. 20223883.
- (8) CADEGIANI et al, *medRxiv*, doi: 10.1101 / 2020.10.05. 20206870.
- (9) DAVOODI et al, *Int J. Clin Pract.* 2020. Nov; 74(11): e13600. doi: 10.1111 / ijcp.13600.
- (10) DERWAND et al., *International Journal of Antimicrobial Agents*, doi: 10.1016 / j.ijantimicag. 2020. 106214.
- (11) FONSECA et al, *Travel Medicine and Infectious Disease*, doi: 10.1016 / j.tmaid. 2020. 101906.
- (12) GUÉRIN et al., *Asian J. Medicine and Health*, July 15, 2020, doi: 10.9734 / ajmah / 2020 / v18i730224.
- (13) LAGIER et al., *Travel Med. Infect. Dis.* 101791, Jun 25, 2020, doi: 10.1016 / j.tmaid. 2020. 101791.
- (14) MITJÀ et al., *Clinical Infectious Diseases*, c1009, doi: 10.1093 / cid / c1009.
- (15) MOHANA et al., *International Journal of Infectious Diseases*, doi: 10.1016 / j.ijid.2020. 10.03116.
- (16) OMRANI et al., *EclinicalMedicine*, doi: 10.1016 / j.eclinm. 2020. 100645.
- (17) PROCTER et al., *Reviews in Cardiovascular Medicine*, doi: 10.31083 / j.rcm. 2020.04.260.
- (18) SIMOVA et al., *New Microbes and New Infections*, doi:10.1016/j.nmni.2020.100813 (Peer Reviewed)
- (19) SKIPPER et al., *Annals of Internal Medicine*, doi:10.7326 / M20-4207.
- (20) SOGUT et al., *The American Journal of Emergency Medicine*, doi:10.1016/j.ajem.2020.12.014
- (21) SULAIMAN et al., *medRxiv*, doi: 10.1101 / 2020.09.09. 20184143.
- (22) [HTTPS://www.corriere.it/cronache/20_novembre_24/regole-curare-chi-sta-male-casa-prima-tampone-a8467c7e-2e1e-11eb-9814-5d0b-7c9bd2b5.shtml](https://www.corriere.it/cronache/20_novembre_24/regole-curare-chi-sta-male-casa-prima-tampone-a8467c7e-2e1e-11eb-9814-5d0b-7c9bd2b5.shtml).
- (23) MINISTERO DELLA SALUTE. *Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2*. 024970-30 / 11/2020-DGPROGS-DGPROGS-P.
- (24) [HTTPS://www.terapiadomiciliarecovid19.org](https://www.terapiadomiciliarecovid19.org).
- (25) DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE FUNZIONALE A VALENZA REGIONALE “MALATTIE ED EMERGENZE INFETTIVE”. *Protocollo per la presa in carico dei pazienti covid a domicilio da parte delle unità speciali di continuità assistenziale, dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta*.
- (26) CAVANNA L. et al., *Future Sci OA.*, 2020 Nov 24; 7(1): FSO645. doi: 10.2144 / fsoa-2020-0157.
- (27) ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI. *Drugs for the prevention and treatment of COVID-19 and its complications: Fall 2020 Report Statement by Lincei Committee on COVID*, <https://www.lincci.it/it/article/drugs-prevention-and-treatment-covid-19-fall-2020>.
- (28) WEINREICH DM et al., *N Engl J Med* 2021; 384:238-51.
- (29) CHEN P. et al., *N Engl J Med* 2021; 384:229-37



LUIGI CAVANNA

*Direttore del Dipartimento di Oncologia/ematologia,
ASL di Piacenza*