

Commentario

Combattere il virus con la diffusione "virale" della conoscenza nella rete

How to fight the virus by "virally" releasing knowledge on the net

Alessandro Zanforlin

Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano

Allo scoppio dell'epidemia in Italia le informazioni sul COVID-19 che arrivavano dalla Cina erano ancora poche, frammentarie, talvolta contraddittorie, anche a causa della disinformazione che viaggiava sui *social network* e in alcuni media. Era cruciale raccogliere informazioni reali, attendibili ed utili ad affrontare l'epidemia, strutturarle e condividerle per diffondere il più possibile le conoscenze in merito.

Inizialmente, a partire da un consistente gruppo di Pneumologi su *WhatsApp* è stato possibile reclutare un gruppo di lavoro per realizzare un set informativo di diapositive sugli aspetti principali del COVID-19. Al gruppo presero parte anche colleghi provenienti dalle prime zone della Lombardia e del Veneto colpite dall'epidemia, che per primi ci parlarono di vestizione con protezione integrale, massiccio afflusso di pazienti, apertura di nuove terapie semi-intensive di emergenza, chiusura di ospedali con accesso limitato ai dipendenti, turni massacranti, scelte difficili. Cose fino a quel momento mai viste, ma che poi tutti avremmo sperimentato. Quel primo set di diapositive fu realizzato in 48 ore, fu pronto il 24 febbraio e condiviso via *WhatsApp* con gli interessati (ndr tale set fu inviato anche alle società scientifiche, ma non diffuso tramite esse per indicazioni di cautela nella diffusione di informazioni da parte dell'ISS).

All'inizio di marzo l'epidemia iniziava a dilagare in Italia. Serviva nuovamente raccogliere informazioni aggiornate e condividerle per renderle fruibili dalla comunità scientifica. Il 9 marzo sul gruppo *Facebook* "Pleural Hub" si reclutò un gruppo di lavoro con lo scopo di realizzare un poster rapidamente consultabile in ogni reparto o ambulatorio con le informazioni chiave sul COVID-19.

Da sottolineare che la maggior parte delle informazioni inserite derivava dall'immediata esperienza dei primi centri italiani coinvolti nella lotta alla pandemia, in quanto i dati di letteratura e i protocolli diagnostici e terapeutici allora disponibili erano insufficienti e frammentari. I *topic* che sono stati sviluppati nel poster sono stati i seguenti:

1. *diagnosi*: sono stati elencati i primi criteri di selezione anamnestica ed epidemiologica da applicare al *pre-triage* e gli accertamenti necessari per la diagnosi, in particolare le modalità di esecuzione del tampone e le cautele a cui attenersi nell'esecuzione della broncoscopia;
2. *quadri clinici*: sono stati riportati i fenotipi clinici di gravità che venivano descritti dai colleghi dell'Ospedale di Lodi e sviluppati alcuni focus su altri aspetti clinici e laboratoristici;

Ricevuto il 1-10-2020
Accettato il 7-10-2020

Corrispondenza

Alessandro Zanforlin
Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
piazza Loew-Cadonna 12, 39100 Bolzano
alessandro.zanforlin@gmail.com

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Zanforlin A. Combattere il virus con la diffusione "virale" della conoscenza nella rete. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:205-213. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A044>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

3. *supporto vitale e terapia*: in correlazione ai quadri clinici sono stati indicati i livelli di supporto vitale (ossigeno, alti flussi, *Continuous Positive Airway Pressure* - CPAP, ventilazione non invasiva, ventilazione invasiva) e gli schemi terapeutici con idrossiclorochina e antivirali che venivano inizialmente proposti. Man mano che l'esperienza della *community* progrediva, sono state inserite anche le indicazioni e le modalità di esecuzione della pronazione ed i protocolli di arrovalamento e di utilizzo del tocilizumab. Nell'ultima versione del poster sono stati trattati in rassegna tutti i farmaci impegnati, riportandone razionale, evidenze, dosaggi ed effetti collaterali;
4. *imaging*: è stata inserita iconografia esemplificativa dei principali quadri RX, TC ed ecografici. Tali immagini non si basavano su classificazioni internazionali (allora non disponibili), ma sull'esperienza acquisita sul campo nelle prime settimane;
5. *prospettive terapeutiche*: sono state passate in rassegna le possibili novità in termini di terapia di cui giungeva notizia di settimana in settimana;
6. *utilizzo corretto dei Dispositivi di Protezione Individuale* (DPI): dato il ruolo critico della vestizione e svestizione, è stato inserito un riquadro sulla giusta sequenza da seguire, corredata da iconografia esemplificativa;
7. *aspetti controversi*: si è cercato di chiarire le perplessità che erano nate inizialmente in merito all'uso di ACE-inibitori, sartani e FANS.

Una prima versione del poster fu resa disponibile in rete l'11 marzo e una seconda con piccole modifiche il 13 marzo (Fig. 1), tradotta anche in tedesco e inglese. Il poster, diffuso tramite Facebook e gruppi WhatsApp, conobbe una diffusione virale e dopo qualche giorno comparì in rete una versione leggermente modificata in lingua spagnola prodotta da un ospedale madrileno. Ma le informazioni si evolvevano velocemente ed una ulteriore versione del poster venne realizzata il 20 marzo (Fig. 2), includendo protocolli di utilizzo del tocilizumab (e modalità di partecipazione) e ulteriori prospettive terapeutiche nascenti. Questa versione, tradotta successivamente anche in portoghese, ha raggiunto attraverso contatti diretti svariati paesi europei, il continente americano, l'Africa, il Medio Oriente.

Infine un ultimo *update* fu realizzato e condiviso il 9 maggio (Fig. 3), con aggiornamenti sui protocolli te-

rapeutici e le conoscenze sulle fasi della patologia. Nel frattempo, sempre su "Pleural Hub", la condivisione di numerosissimi quadri radiologici TC COVID ha permesso a molti Pneumologi di conoscere precocemente la malattia e prepararsi ad affrontare l'ondata epidemiologica in arrivo, mentre sul gruppo "Accademia di Ecografia Toracica", tramite la realizzazione di *tutorial* sui quadri ecografici di COVID e condivisione di video e immagini, l'uso dell'ecografia polmonare ha visto una diffusione senza precedenti. A testimoniare il crescente interesse, quest'ultimo gruppo, che contava circa 1.700 iscritti ai primi di febbraio, ha superato i 4.000 membri a metà maggio. A partire dal 19 marzo, inoltre, AIPO-ITS (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - *Italian Thoracic Society*) ha iniziato a produrre moltissimi *webinar* che hanno coperto tutti i principali aspetti di gestione del COVID-19, comprendendo momenti di confronto con i centri pneumologici italiani direttamente coinvolti nella gestione della pandemia. Le registrazioni di tutti i *webinar* restano disponibili tuttora per consultazione sul canale YouTube di AIPO-ITS (<https://www.youtube.com/playlist?list=PLhfqJGBqe0SkyW8e0TigmYZhf8KqeqQEg>) che ha costituito e continua ad essere una banca dati preziosissima e facilmente consultabile e condivisibile su qualsiasi supporto. La comunità pneumologica è stata duramente messa alla prova da questa sfida posta dalla pandemia, ma ha saputo rispondere in modo egregio mettendo in gioco le proprie competenze scientifiche, tecnologiche e comunicative, contribuendo alla crescita culturale della comunità medica *in toto*. Il ruolo dello Pneumologo nella gestione non invasiva dell'insufficienza respiratoria è risultato fondamentale, al punto da determinare l'apertura di nuovi reparti di terapia semi-intensiva respiratoria in tutta Italia e tale da far triplicare il numero delle borse di studio per specializzandi in Malattie dell'Apparato Respiratorio a partire da questo anno accademico.

Nei primi difficili mesi di questo 2020 abbiamo quindi imparato quanto sia preziosa la condivisione e divulgazione di informazioni chiare, semplici e attendibili, con aggiornamento epidemiologico reciproco in tempo reale che ha permesso, laddove l'epidemia è arrivata in tempi successivi, di fare tesoro delle esperienze appena vissute per ottimizzare le risorse e affrontare nel modo più adeguato possibile questa difficile sfida che tuttora ci mette alla prova.

L'ultima versione del poster è scaricabile al seguente link: <https://bit.ly/HUBBERSPOSTER4>

Ringraziamenti: un sentito ringraziamento a tutta la comunità pneumologica, ad AIPO-ITS e ai membri dei gruppi Accademia di Ecografia Toracica (AdET) e Pleural Hub per il loro continuo impegno nel combattere quotidianamente la pandemia e promuovere la diffusione della conoscenza.

Un particolare grazie ai Colleghi che con grande entusiasmo collaborano nella produzione di questi poster.

AdET
ACADEMIA
DI ECOCARDIOGRAFIA
TORACICA

PLEURAL

COVID-19 MANAGEMENT

Pleural Hubbers team

Anamnesi clinica ed epidemiologica

1. Febbre
2. Tosse
3. Dispnea
4. Provenienza da zone considerate a rischio
5. Contatto con persone con diagnosi confermata di covid19

2 o più criteri presenti?
il paziente viene fermato in pre Triage

FENOTIPI CLINICI, GESTIONE DI SUPPORTO E TERAPIA ANTIVIRALE LINEE GUIDA SIMIT 01.03.2020; RAPPORTO PRIMA LINEA COVID-19 SIMEU 06.03.2020

Fenotipo	1	2	3	4	5
Quadro clinico	paziente con febbre non necessariamente e sintomi respiratori, no ipossia da EGA, Rx negativo.	paziente con febbre + addensamento ad rx OPPURE ipossia ad EGA	ipossia franca ad EGA, febbre, addensamenti multipli Paziente responsivo a O2 ad alti flussi (SpO2 >90% con O2 10-15 L/min)	preARDS Necessità di CPAP per ottenere livelli accettabili di P/F	ARDS conclamata Tipica dei maschi 35-70, SpO2 anche 35-40, apparenti condizioni meno gravi rispetto ai dati EA
Procedere	Eseguire tampone se paziente a rischio secondo criteri standard	ricoverare in area medica, può deteriorare rapidamente oppure virare verso miglioramento	Ricovero in area subintensiva	Ricovero in area subintensiva/intensiva	Eco polmonare: -sindrome interstiziale con linee B, sliding conservato →tentativo di CPAP - Sindrome interstiziale mista a multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto → mandatoria intubazione precoce
Supporto vitale	Trattamento sintomatico	Trattamento sintomatico SpO2 >92% in AA o Frequenza respiratoria (Fr) > 30 atti minuto: EMOGASANALISI	O2 →target SpO2: 92-96% (88%-92% se BPCO o restrittivo severo) → rivalutazione a 30 minuti di SpO2 e Fr. • TARGET: continuare. • NON TARGET →fenotipo 4	SpO2 o Fr: inizio CPAP/NIV PEEP 10 cmH2O + FiO2 90-96%, 88%-92% (se BPCO o restrittivo severo) → Rivalutazione a 2 ore di SpO2 e Fr. TARGET: continuare NON TARGET SpO2 o Fr →>fenotipo 4 Alcuni centri stanno testando CPAP in pronazione	Necessaria valutazione rianimatoria e trasferimento in terapia intensiva. Pazienti ARDS: dopo 24h dalla diagnosi di ARDS: desmetasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni (su indicazione intensivistica).
Terapia antivirale	Nessuna	Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (durata del trattamento da stabilire secondo evoluzione clinica) + Chlorochina 500 mg BID per 20 giorni O idrossiclorochina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica)	Con sintomi severi richiedere Remdesivir (se disponibile) dose da carico 200 mg/ev (day1) poi dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da day2 a day10 + Chlorochina o Idrossiclorochina O Lopinavir/ritonavir + Chlorochina o idrossiclorochina		

- Comune ai pazienti COVID è la **leucopenia, aumento LDH e PCR**, associati ad alcalosi respiratoria ad EGA, con consolidamenti multipli ad Rx.
- Sintomi neurologici: Anomie e aguesia frequentemente presenti anche negli asintomatici; stato confusionale negli ipossici
- Descritta frequentemente anche diarrea (soprattutto in corso di terapia antivirale).
- La TC a volte è rischiosa in quanto necessita di continui trasporti di pazienti in altri reparti.
- Caratteristica comune osservata negli ospedali maggiormente coinvolti è che si assiste a una **fase pre epidemica** di circa una settimana con alcuni casi quotidiani/sporadici segue la **fase epidemica** in cui i pazienti arrivano in due ondate, una intorno a mezzogiorno ed una intorno alle 20

Dispositivi di protezione individuale

Guanti impermeabili (doppia calzata)	
Calestere impermeabile (calzini impermeabili)	
Protezione degli occhi e del viso (visiera o occhiali)	
Indumenti di protezione (abito / tutu e gonnella; copricapi testa)	
Maschera o respiratore (respiratore ai liquidi se indossati con occhiali protettivi che visibili)	

Aspetti controversi: ACE inhibitori e sartani

- L'ipertensione arteriosa è una comorbidità comune tra i pazienti affetti da COVID
- È stata osservata una prognosi peggiore nei pazienti in terapia con ACE inhibitori.
- Al momento la sospensione non è raccomandata per mancanza di evidenze

Wu, J., M. J. Malone, N. Vasilaki, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426 (2003): 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02071>

Shang, X., Y. Zhou, J. Wang, R. Zhu, Y. Chen, Y. Li, Y. Huang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

Hartmann, Limbird, Goodman, Glabe, et al. The SARS coronavirus binds to ACE2 receptors in the lung. *Science*. 2003; 299: 1293-1296.

Liu, Y., Y. Wang, Y. Zhou, Y. Li, Y. Huang, et al. Clinical characteristics of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China: a systematic review. *J. Med. Virol.* (2020). <https://doi.org/10.1002/jmv.25702>

COVID-19 and the cardiovascular system Ying-Ying Zhang, L.J., Y-Tong Ma, J., Jin-Ying Zhang, L.J., and Xiang Xie, *Nature Reviews | Cardiology*

Diagnostica (Rapporto prima linea COVID19 SIMEU)

- **Tampone naso-faringeo per Covid-19** in tutti i casi sospetti (da ripetere eventualmente a 72 ore se negativo ma alto sospetto clinico- % non precisata di falsi negativi, sptt durante 1-3 gg dall'inizio dei sintomi)

Il tampone è il gold standard ma essendo gravata da una percentuale di falsi negativi, in caso di alto sospetto clinico-radiologico, la negatività non esclude, per cui gestire paziente come covid+, ripetere tampone dopo 72 ore o eseguire BAL

- **ECA in aa** al triage o al più presto (osmiosi normale, ipossia modesta > 60 mmHg, ipossia moderata-grave < 60 mmHg)
- **Rx Torace**, specifico, ma con sensibilità limitata in particolare nelle fasi precoci
- **Eco torace** più sensibile rispetto a Rx Torace nei pazienti asintomatici e paucisintomatici; nei fenotipi 4-5 (impegno interstiziale con linee B multiple > "white lung") è predittivo per necessità di IOT (in presenza di consolidamenti multipli)
- **TAC** più sensibile rispetto a Rx Torace, ma con problemi logistici
- **LAB:** emocromo, PCR, creatinina, glicemia, albumina, AST ALT, bilirubina, CPK, PT-INR, troponina, d-dimero (prognosi sfavorevole), ricerca pneumococco, legionella, mycoplasma (segnalare coinfezioni con COVID!)

Semeiotica TAC (esperienza Ospedale di Esine)

FASE PRESINTOMATICA

Poche aree di iperdensità a vetro smerigliato, spesso unilaterali, con coinvolgimento di rari segmenti.

PRIMA SETTIMANA DALL'INIZIO DEI SINTOMI

Le lesioni diventano bilaterali, più estese, diffuse, con interessamenti di numerosi segmenti. Si tratta prevalentemente di aree a vetro smerigliato, con distribuzione preferenzialmente periferica ma anche centrale, in alcuni casi con sovrapposizione di ispessimento dei setti inter e intra-lobulari (crazy paving) e talvolta associate a ispessimento della pleura adiacente. Reperti rari sono versamento pleurico e linfonodopatie

SECONDA SETTIMANA

Il pattern a vetro smerigliato si riduce ma è ancora predominante e compaiono aree di consolidazione parenchimale spesso con le caratteristiche della OP.

EVOULZIONE

La maggior parte dei pazienti va incontro a una evoluzione favorevole con riduzione delle alterazioni polmonari.

Alcuni pazienti si complicano manifestando un quadro TC di franca ARDS.

Opacità multifocali bilaterali tendenti alla confluenza fino a opacamento completo del polmone nei casi più gravi

Video al seguente link:
<https://www.facebook.com/100007198578513/videos/pcb.2448559675393876/2523871474529447/?type=3&theater&ifra=1>

- precoci aree di sindrome interstiziale multifocale bilaterali
- Sindrome interstiziale con linee B, sliding conservato →tentativo di CPAP
- Sindrome interstiziale mista a multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto → intubazione

Approcci terapeutici in sviluppo

- **TOCILIZUMAB(TC - Acterma)** Anticorpo monoclonale che determina il blocco del recettore per IL6 determinando una riduzione dell'attività della citochina stessa che è coinvolta nella tempesta di citochine indotta da COVID 19. I criteri di utilizzo sono: esteso danno polmonare; elevati livelli di IL6
- Protocollo in corso di applicazione in molti centri secondo nuove linee guida SIMIT
- Il farmaco verrà messo a disposizione dal produttore in tutta Italia con il supporto dei reumatologi

<https://sciencespeaksblog.org/2020/03/07/covid-19-on-igm-igg-tests-for-dx-and-anti-il-6-receptor-ab-for-rx-of-severe-covid-19/>

Figura 1B. Versione del poster del 13 marzo 2020 tradotta in inglese.

AdET ACCADEMIA DI ECOCRAFIA TORACICA

COVID-19 Behandlung Pleural Hubbers team

Anamnese und epidemiologische Daten

1. Fieber 2. Husten 3. Dyspnoe 4. Herkunft aus Risikogebiet 5. Direkter Kontakt mit an COVID19 erkrankten Personen	2 oder mehr Kriterien vorhanden? Der Patient wird in der Prä-Triage angehalten
--	--

KLINISCHE PHENOTYPEN, ÜBERNAHME, UNTERSTÜTZENDE THERAPIE UND ANTIVIRALE THERAPIE LEITLINIEN SIMIT 01.03.2020; FRONT-BERICHT COVID-19 SIMEU 06.03.2020

Phenotyp	1	2	3	4	5
KLINISCHES BILD	Patient mit Fieber Keine respiratorische Beteiligung Keine Hypoxie in der Blutgasanalyse Thorax-RX negativ	Patient mit Fieber + Thorax-RX pathologisch (Verschattungen) Oder Hypoxie in der Blutgasanalyse	Eindeutige Hypoxie Multiple Herde im Rö-Thorax	Prä-ARDS Patient bedarf einer CPAP um einen annehmbaren P/F Verhältnis zu erreichen	Eindeutiges ARDS Tzisch bei Männern 35-70y SpO ₂ auch um 35-40%
Prozedere	bei Risikopatienten Abstrich	Stationäre Aufnahme in internistischem Ambiente Möglich sowohl eine rasche klinische Verschlechterung als auch eine rasche Heilung	Betreuung in Sub-Intensiv	Stationäre Aufnahme Sub-Intensiv oder Intensivstation	Lungen-Sono: -interstitielle Beteiligung mit B-Linien aber erhaltenem Sliding → Therapieversuch mit CPAP -Interstitielle Beteiligung und multiple pleurahe Lungenherde; reduziertes Sliding → dringende Indikation zu frühzeitiger Intubation
Unterstützung der Vitalparameter	Symptom-Behandlung Bei SpO ₂ <92% in Raumluft oder einer Atemfrequenz (AF) von > 30/Min. -> BLUTGASE!	O2 → Zielwert SpO ₂ : 92-96% (88%-92% bei bekannter COPD oder ausgeprägter Restriktion) → Neubeurteilung von SpO ₂ und Atemfrequenz nach 30 Minuten: -Zielwert erreicht: -Zielwert nicht erreicht -> up-grading auf Stufe 4 Vor der Benutzung des PEEP Ventils nicht vergessen den antiviralen bzw. antibakteriellen Filter einzusetzen	SpO ₂ oder AF: CPAP/NIV PEEP 10 cmH2O + FiO ₂ bis zum Erreichen von SpO ₂ 92-96%, (88%-92% bei COPD) Nach 2 h Neubeurteilung von SpO ₂ und AF: -Zielwert erreicht: -Zielwert nicht erreicht: up-grading auf Stufe 5 In einigen Zentren wird CPAP in Bauchlage getestet	Beurteilung seitens der Intensivmediziner und eventuelle Verlegung ARDS-Patienten: 24h nach Diagnosestellung -> desmetasone 20 mg/die für 5 Tage dann 10 mg/die für 5 Tage (intensivmedizinische Indikationsstellung)	Bei schwergradiger respiratorischer Beteiligung Remdesivir (wenn verfügbar), Loading dose 200 mg/ev/day dann 100 mg/ev/day ab Tag 2 bis Tag 10 + Chlorochina oder idrossiclorochina ODER Lopinavir/ritonavir + Chlorochina o idrossiclorochina
Antivirale Therapie	Keine	Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2x BID (Dauer der Behandlung je nach klinischer Entwicklung)+ Clorochina 500 mg BID für 20 Tage ODER Idrossiclorochina 200 mg BID (Behandlungsdauer von 5-20 Tagen je nach Verlauf)			

Individuelle Schutzvorrichtungen/Schutzkleidung

Wasserdichte Handschuhe (doppelte Schicht)	
Wasserdichtes Schuhwerk (wasserdichte Stiefel)	
Augen- und Gesichtsschutz (Maske oder Schutzbrille)	
Schutzkleidung (Anzug / Kittel und Schürze; Kopfbedeckung)	
Maske oder Atemschutzmaske (flüssigkeitstight), wenn sie mit einer Schutzbrille anstelle einer Maske getragen wird.	

Anleitungs-Sequenz

- Ressourcen Gegenstände entfernen
- Händewaschen (30 Sekunden lang mindestens) mit alkoholhaltiger Lösung
- Unserheitheit der Schutzkleidung prüfen
- Feste Kleidung abziehen und anziehen
- Schutzschuhe anziehen
- Isthmumantel anziehen
- Schutzbrille anziehen
- Schutzmaske ablegen wobei nur die Gummibänder angefasst werden sollten
- Schutzbrille anziehen
- Kopfbedeckung und 2. Paar Handschuhe anziehen

Entkleidungs-Sequenz

- 1. Paar Handschuhe ausziehen
- Schutzmaske ausziehen und zusammenrollen
- Kopfbedeckung ausziehen
- Schutzbrille abziehen
- Schutzmaske ablegen wobei nur die Gummibänder angefasst werden sollten
- Schutzbrille ausziehen
- 2. Paar Handschuhe ausziehen
- Händewaschen

Unsichere Wissenslage: ACE -Hemmer und Sartane

- Der Bluthochdruck ist eine häufige Begleiterkrankung bei COVID Patienten
- Bei COVID Patienten mit laufender ACE-Hemmer Therapie wurde eine schlechtere Prognose dokumentiert
- Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Beweise , am Moment ist Absetzung nicht empfohlen

Y. M. Zhou, N. Van Hout, et al., Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, *Nature Medicine* 2003, Volume 9, Number 12, pages 1396-1400 (Published online November 2003). DOI: 10.1038/nm9116 PMID: 14623844 PMC: PMC1000446

Yan Shuang, Rachel Graham, Ralph S Baric, Fang Li. Riconoscimento dei recettori da parte del nuovo coronavirus di Wuhan: un'analisi basata su studi strutturali decennali sulla SARS. *Journal of Virology*, 2020; DOI: 10.1128/JVI.00327-20.

Y. Liu, Y. Liu, et al., Evidenze basate sui farmaci contro la terapia COVID-19. *Medicina* 2020; 50(11):606-610. DOI: 10.3390/medicina50110606

L. Zhang, Y. Liu, Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J. Med. Virol.* (2020). <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

Diagnostik (COVID19 SIMEU)

- Nasen-Rachen-Abstrich für Covid-19 bei allen Verdachtsfällen (Wiederholung eventuell nach 72h sollte der klinische Verdacht trotz erstem negativen Abstrich weiter bestehen); es gibt eine nicht genau bekannte Prozentzahl von falsch negativen Fällen, vor allem in den ersten 3 Tagen nach Symptombeginn

- BGA in Raumluft vor oder in der Triage, jedensfalls sobald wie möglich (BGA norma, leichte Hypoxie pO₂ > 60 mmHg, mittel- bis schwergradige Hypoxie pO₂ < 60 mmHg)

- Thorax-Röntgen: typisches Bild jedoch niedrige Sensibilität vor allem im Anfangsstadium

- Thorax-Sono: im Vergleich zum Thorax-Rö höhere Sensibilität bei asymptomatischen und pausysymptomatischen Patienten; bei den Phenotypen 4 und 5 (interstitielle Beteiligung und B-Linien -> "white lung") außerdem weisend für Intubations-Indikation bei multiplen Lungenherden)

- CT: höhere Sensibilität als Thorax-Rö, jedoch organisatorisch aufwendiger

- LABOR: BB, CRP, Krea, BZ, Albumin, AST, ALT, Bilirubin, CPK, PT-INR, Troponin, D-Dimer (prognostisch ungünstig!). Pneumokokken-Nachweis; Legionella, Mycoplasma (Hinweis auf Co-Infectionen mit CoV19)

CT-STADIEN (Esine Krankenhaus Erfahrung)

PRÄ-KLINISCHE PHASE
Wenige hyperdense, "ground glass" artige Areale; oft einseitig und mit Beteiligung nur weniger Segmente

ERSTE WOCHE AB SYMPTOMBEGINN
Die Läsionen dehnen sich bilateral aus und betreffen mehrere Segmente. Dabei handelt es sich vor allem um "ground glass" Areale mit bevorzugt peripherer aber auch zentraler Verteilung. In manchen Fällen kommt es zu einer Überlagerung der verdickten inter- oder intra-lobulären Septa (crazy paving) oder auch zu einer Pleuraverdickung. Häufige Befunde sind außerdem Pleuraergüsse und Lymphadenopathie.

ZWEITE WOCHE
Das "ground glass" Pattern ist rückläufig, bleibt aber vorherrschend. Es bilden sich parenchimale Verdichtungen häufig mit dem Erscheinungsbild einer OP.

VERLAUF
Bei einem Grossteil der Patienten kommt es zu einer vollständigen Rückbildung der pathologischen Veränderungen: Bei einigen Patienten entwickelt sich auch radiologisch ein eindeutiges ARDS-Bild.

Radiologisches Bild

Multiple fokale Verschattungen, im Verlauf konfluierend bis hin zur kompletten Verschattung der Lungen in schweren Fällen

Video unter dem folgenden Link
<https://www.facebook.com/100007198578513/videos/pcb.2448559675393876/2523871474529447/?type=3&theater&ifg=1>

Sonographische Darstellung

-frühe bilaterale multifokale interstitielle Syndrom
-Interstitielle Beteiligung mit B-Linien und erhaltenem sliding → CPAP
-Interstitielle Beteiligung und multiple pleurahe Lungenherde; reduziertes sliding → dringende Indikation zu frühzeitiger Intubation

Aktuelle Therapie-Ansätze

TOCILIZUMAB (TCZ - Acterma) Monoklonaler Antikörper der den IL6-Rezeptor blockiert. Dies reduziert die Zytokinen-Reaktion die das COVID 19 auslöst. Die Indikation zur Therapie besteht bei ausgeprägter Schädigung der Lunge und hohen IL6 Werten.

Das Protokoll wird derzeit in mehreren Zentren nach den neuen SIMIT-Richtlinien angewendet.

Das Medikament wird in Italien weitgehend von Produkten mit Unterstützung von Rheumatologen zur Verfügung gestellt.

Links: Rolle der IL6 in verschiedenen Organen und Apparaten

Rechts: Interaktion tocilizumab -IL6

<https://sciencespeaksblog.org/2020/03/07/covid-19-on-igm-igg-tests-for-dx-and-anti-il-6-receptor-ab-for-rx-of-severe-covid-19/>

Figura 1C. Versione del poster del 13 marzo 2020 tradotta in tedesco.

AdET
ACADEMIA
DI ECOGRAFIA
TIRATICA

COVID-19 MANAGEMENT

Pleural Hubbers team (UPDATE 20.03.2020)

PLEURAL

Anamnesi clinica ed epidemiologica

1. Febbre
2. Tosse
3. Dispnea
4. Provenienza da zone considerate a rischio
5. Contatto con persone con diagnosi confermata di covid19

2 o più criteri presenti?
il paziente viene fermato in pre Triage

FENOTIPI CLINICI, GESTIONE DI SUPPORTO E TERAPIA ANTIVIRALE LINEE GUIDA SIMIT 12.03.2020; RAPPORTO PRIMA LINEA COVID-19 SIMEU 06.03.2020

Fenotipo	1	2	3	4	5
Quadro clinico	paziente con febbre, non necessariamente e sintomi respiratori, no ipossia da EGA, Rx negativo.	paziente con febbre + addensamento ad rx OPPURE ipossia ad EGA	ipossia franca ad EGA, febbre, addensamenti multipli Paziente responsivo a O2 ad alti flussi (SpO2 >90% con O2 10-15 L/min)	preARDS Necessità di CPAP per ottenere lievi accezzabili di P/F	ARDS declamata Tipica dei maschi 35-70y, SpO2 anche 35-40, apparenti condizioni meno gravi rispetto ai dati EA
Procedere	Eseguire tamponi se paziente a rischio secondo criteri standard	riconverire in area medica, può deteriorare rapidamente oppure virare verso miglioramento	Ricovero in area subintensiva	Ricovero in area subintensiva/intensiva	Eco polmonare: -sindrome interstiziale con linee B, sliding conservato →tentativo di CPAP - Sindrome interstiziale mista a multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto → mandatoria intubazione precoce
Supporto vitale	Trattamento sintomatico	Trattamento sintomatico SpO2< 92% in AA o Frequenza respiratoria (Fr) > 30 atti minuto: EMOGASANALISI	O2 →target SpO2: 92-96% (88%-92% se BPCO o restrittivo severo) → rivalutazione a 30 minuti di SpO2 e Fr. • TARGET: continuare. • NON TARGET →tentopito 4	SpO2 o FR: inizio CPAP/NIV PEEP 10 cmH20 + FIO2 per avere SpO2 92-96%, 88% >92% (BPCO o restrittivo severo) → Rivalutazione a 2 ore di SpO2 e Fr. TARGET: continuare NON TARGET SpO2 o FR → →tentopito 5 CPAP in pronazione >4 ore al giorno	Necessaria valutazione rianimatoria e trasferimento in terapia intensiva. Pazienti ARDS: dopo 24h dalla diagnosi di ARDS: desmetanazione 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni (su indicazione intensivistica).
Terapia antivirale	Nessuna	Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (durata del trattamento da stabilire secondo evoluzione clinica) ** - Alternativa darunavir 800 mg 1 cp QD o darunavir/cobicistat 800/150 mg QD + Cloclofazona 500 mg BID per 20 giorni Idrossicolochicina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni seconda evoluzione clinica)	Con sintomi severi richiedere Remdesivir (se disponibile) dose da circa 200 mg/ev (day 1) pos dose di mantenimento di 100 mg/ev/day da die 2 a day 10 + Clorochina o idrossicolochicina O lopinavir/ritonavir ** - Alternativa darunavir 800 mg 1 cpQD + cobicistat 800/150 mg QD + Cloclofazona o idrossicolochicina		

** 18.03.2020 NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2001282: trial clinico su 200 pazienti: nessun beneficio con lopinavir/ritonavir

Terapia sperimentale	TODIZUMAB (TCZ - Automaclanoclonale che determina il blocco del ricevitore per IL6 determinando una riduzione dell'attività della citochina stessa che coinvolge nella tempesta di citochine indotta da COVID-19. Dati preliminari (non pubblicati)
	<ul style="list-style-type: none"> • Eleggibilità: soggetti con polmonite COVID-19 severa (lesioni bilaterali multiple), e incremento di IL6 (dose routineitamente in TUTTI i pazienti con polmonite). Criteri più specifici dipendono dal protocollo utilizzato nelle singole Aziende. Attualmente, si tende a utilizzare precocemente (nel non intubati senza MOF o intubati da 24h). EASL pz con neoplasia, scongiurando la terapia con TCZ se <60.000 danno epatico severo, sovraccarico batterico. • Terapie adiacenti: eseguire Marizina (o quinofenone) e anti HbC, anti HBs e Ag HBs. • Somministrazione: una singola infusione al dosaggio 8 mg/kg in 90 min (massimo 800 mg) con premedicazione con antistaminico e steroidi (se steroidi non già in atto). • Eventi avversi più comuni: neutropenia (<1000 elementi/ml), piastrinopenia (<100000 elementi/ml), incremento delle ALT (livelli x3, severo x5), infezioni batteriche, Herpes zoster, reazioni infusionali (urticaria, rash cutaneo). • Risultati attesi: miglioramento clinico-radiologico entro la prima settimana (da solito entro 72h). • Possibilità di accesso al farmaco: protocolli interni aziendali o facendo richiesta come centro satellite allo studio Alfa di Fase II (330 pz previsti) mediante piattaforma web dell'Istituto Pascale di Napoli dal 19/03. Possibile anche fare richiesta interna alle direzioni sanitarie per uso compasonevole nel più avanzato.

Dispositivi di protezione individuale

Guanti impermeabili (doppia calzata)	
Calzature impermeabili (calzini impermeabili)	
Protezione degli occhi e del viso (visiera o occhiali)	
Istumaturi di protezione (abito + tuta e grembiule, copricapi testa)	
Maschera o respiratore (respiratore ai liquidi se indossato con occhiali pliostatici che visintri)	

Aspetti controversi: ACE inhibitori, sartani, ibuprofene e FANS

- Ace inhibitori e sartani:
 - L'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune tra i pazienti affetti da COVID
 - È stata osservata una prognosi peggiore nei pazienti in terapia con ACE inhibitori.
 - Al momento la sospensione non è raccomandata per mancanza di evidenze
- Ibuprofene e FANS:
 - Una nota dell'EMA ha specificato che al momento non vi sono evidenze scientifiche sui rischi di tali terapie in corso di epidemia, ma sosterne la ricerca in merito.
 - L'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune tra i pazienti affetti da COVID
 - E' stato osservata una prognosi peggiore nei pazienti in terapia con ACE inhibitori.
 - Al momento la sospensione non è raccomandata per mancanza di evidenze

Wu, M., Moles, N., Vidal, J., et al. Clinical features and laboratory findings in patients with COVID-19. *Nature* 426 (2020) 420-424. <https://doi.org/10.1038/nature202002426>

Preprint 4 Febbraio 2020 possibile richiesta di AR22, the receptor of 2019-nCoV. Chaitanya Huang et al. BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4040> (Published 31 January 2020) This article is: BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4040>

Yan, X., Li, Y., Wang, Sheng, Rachel Graham, Ralph J. Barr, Fang Li. Riconoscimento dei recettori da parte del nuovo coronavirus di Wuhan: un'analisi basata su studi strutturali decennali sulla SARS. *Journal of Virology*, 2020; DOI: 10.1128/JVI.00217-20

Zhang, Y., Liu, Y. La farmacogenetica della terapia 2020: 829-833

Zhang, Y., Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J. Med. Virol.* (2020). <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

COVID-19 and the cardiovascular system. *Ying-Yang Zhang, L.J., Tong-Ma, Z., Jin-Ying Zhang, L.J., and Xiang-Xie* *Nature Reviews | Cardiology* <https://www.nature.com/nrcardio/reviews/gene-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19/>

Diagnostica (Rapporto prima linea COVID19 SIMEU, raccomandazioni AABIP)

- **Tampono naso-faringeo per Covid-19** in tutti i casi sospetti (da ripetere eventualmente a 72 ore se negativo ma alto sospetto clinico- % non precisata di falsi negativi, spett durante 1-3 gg dall'inizio dei sintomi)
 - Il tampono è "il gold standard non essendo gravato da una percentuale di falsi negativi, in caso di alto sospetto clinico-radiologico, la negatività non esclude, per cui gestire paziente come covid", ripetere tampono dopo 72 ore
- **Broncolavaggio:** La broncosopia nei pazienti COVID positivi o sospetti ha controindicazione relativa per cui ne è raccomandata utilizzo SOLO quando il paziente sia non disognos, intubato, in caso di diagnosi alternativa che potrebbero modificare la gestione clinica del paziente o in manovre salva-vita. La broncosopia deve essere eseguita in stanza a pressione negativa per garantire la protezione da aerosoli e con massimo livello di protezione dell'operatore. Se disponibili, usare broncoscopio monouso.
- **Ega in aa al triage o al più presto (ossigeno normale, ipossia modesta > 60 mmHg, ipossia moderata-grave < 60 mmHg)**
- **Rx Torace**, specifico, ma con sensibilità limitata in particolare nelle fasi precoci
- **Eco torace più sensibile rispetto a Rx Torace** nei pazienti asintomatici e pauci-sintomatici; nei fenotipi 4-5 (impegno interstiziale con linee B multiple > "white lung") è predittivo per necessità di IOT (in presenza di consolidamenti multipli)
- **TAC più sensibile rispetto a Rx Torace**, ma problemi logistici (rischio a per continui trasporti di pazienti in altri reparti)
- **LAB:** emocromo, PCR, creatinina, glicemia, albumina, AST ALT, bilirubina, CPK, PT-INR, troponina, d-dimero (prognosi sfavorevole), ricerca pneumococca, legionella, mycoplasma (segnalati coinfezioni con COVID19)
- **(IN ARRIVO) TEST RAPIDO (Li Z, et al. J. Med. Virol. 2020 Feb 27).**
 - In 15 minuti rileva IgG e IgM su sangue capillare
 - Sensibilità 88,66% e specificità 90,63%
 - <https://www.vivachek.com/vivachek/English/prods/prod-covid19.html>
- Comune ai pazienti COVID è la **leucopenia**, aumento LDH e PCR, associati ad alcalosi respiratoria ad EGA, con consolidamenti multipli ad Rx.
- **Sintomi neurologici:** Anosmia e aguesia frequenti anche negli asintomatici; sincope; stato confusionale negli ipossici
- Descritta frequentemente anche diarrea (soprattutto in corso di terapia antivirale) → **considerare trasmissione orofocale!**
- Caratteristica comune osservata negli ospedali maggiormente coinvolti è che si assiste a
 - Una fase pre-epidemica di circa una settimana con alcuni casi quotidiani/sporadici segue la
 - **fase epidemica** cui i pazienti arrivano in due ondate, una intorno a mezzogiorno ed una intorno alle 20
- Il paziente in buone condizioni che viene dimesso deve stare in quarantena a casa fino a doppio tampono negativo (attenzione alla trasmissione orofocale)

(Li Z, et al. J. Med. Virol. 2020 Feb 27)

PRONAZIONE: se patienti collaboranti, indicata anche prima di CPAP. Pazienti responsivi se addensamenti posteriori all'eco

- Titolare la PEEP e FIO2 per raggiungere target SpO2 >96% (valori inferiori nella BPCO). Se paziente instabile → utile non ritardare l'intubazione
- Cicli di pronazione di almeno 4 ore. Quadro risipinato transitorio peggioramento della SpO2. Controllo EGA dopo ciclo di pronazione o dopo 2 ore che il paziente è supino
- Se non efficace riprovare nei giorni successivi perché la pronazione ha ruolo preventivo. In alternativa, posizione ortostatica o posizione laterale di sicurezza

Semeiotica TAC (esperienza Ospedale di Esine)

FASE PRESINTOMATICA (A)

Pochi segni di infiltrati a vetro smagliato, spesso unilaterali, con coinvolgimento di rari segmenti.

FASE SETTIMANA DALL'INIZIO DEI SINTOMI (B)

Le lesioni diventano bilaterali, più estese, diffuse, con interessamento di numerosi segmenti. Si tratta prevalentemente di aree a vetro smagliato, con distribuzione preferenzialmente periferica ma anche centrale, in alcuni casi con sovrapposizione di ipespessimento dei setti inter- e intra-lobulari (crazy paving) e talvolta associate a ipespessimento della pleura adiacente. Reperti rari sono versamento pleurico e linfonodi mediastinici.

SECONDA SETTIMANA (C)

Il pattern a vetro smagliato si riduce ma è ancora predominante e compaiono aree di consolidazione parenchimale spesso con le caratteristiche della OP.

EVOLUZIONE (D)

La maggior parte dei pazienti va incontro a una evoluzione favorevole con riduzione delle alterazioni polmonari.

Alcuni pazienti si complicano manifestando un quadro TC di franca ARDS.

Tutorial Ecografia toracica per COVID19: <https://www.facebook.com/groups/1118364641543554/>

- precoci aree di sindrome interstiziale multifocali bilaterali (A)
- evoluzione a white lung con microconsolidamenti (B)→tentativo di CPAP
- Sindrome interstiziale mista a multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto (C) → pronazione, intubazione

Approcci terapeutici in via di sviluppo

ANTICORPI MONOCOLONIALI: Sfruttando l'elevata analogia (80%) della sequenza nucleotidica fra COVID-19 e SARS/MERS, sono stati proposti come opzione terapeutica una serie di anticorpi monoclonali che neutralizzano alcune proteine (spike protein) presenti sulla membrana del virus, consentendo di entrare nella cellula ospite (in questo caso polmonare); ad oggi il più promettente appare essere quello identificato in un gruppo Ospedale (47%) che ha dimostrato una riduzione del 50% delle lesioni radiologiche e la clorimia alle 8 settimane per essere utilizzato sia a scopo terapeutico nei soggetti infettati che a scopo profilattico nei soggetti esposti, possibile ruolo nello sviluppo di test sierologici 1

SARILUMAB (Sanofi-Regeneron): monoclonale anti IL-6 ad uso iniettivo sottocutanee (200 mg s.c ogni 2 settimane); in corso RCT multicentrico americano (fase 2/3) su 400 patient COVID-19 moderato-severo

A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection; BioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.287958>

Figura 2A Versione del poster del 20 marzo 2020 in italiano

COVID-19 MANAGEMENT

Pleural Hubbers team (UPDATE 20.03.2020)

Clinical presentation and epidemiological history

- Fever
- Cough
- Dyspnea
- Coming from areas considered to be at risk
- Contact with people with confirmed diagnosis of covid19

2 or more criteria present?
The patient is stopped in pre Triage

CLINICAL PHENOTYPES, MANAGEMENT, SUPPORT AND ANTIVIRAL THERAPY
SIMIT-guidelines, 12 March 2020 - First line SIMEU report COVID19, 06 March 2020

PHENOTYPE	1	2	3	4	5
CLINICAL FEATURES	fever, respiratory symptoms not necessary No hypoxia on ABG, negative XRay	Fever + opacities on x-ray OR hypoxia on ABG	More severe hypoxia on ABG, fever, multiple opacities, patient response to high flow O2 (SpO2>90% with O2 10-15 L/min)	preARDS, Need for CPAP to obtain acceptable levels of P/F	ARDS, Typical of 35-70yr old males, SpO2 also 35-40%, apparent less serious conditions than ABG data
HOW TO PROCEEDE	Swab if patient at risk according to standard criteria	Hospitalization in the medical area, can deteriorate rapidly or veer towards improvement	Hospitalization in a sub-intensive area	Hospitalization in a sub-intensive or intensive area	Lung ultrasound: - interstitial syndrome with B lines > conserved sliding > attempt CPAP - interstitial syndrome mixed with multiple subpleural consolidations and reduced sliding > mandatory early intubation
VITAL SUPPORT	Symptomatic treatment	Symptomatic treatment SpO2<92% in FiO2 21% or Respiratory rate (Rr)= 30 acts/minute: HEMOGASANALYSIS	O2 → Target SpO2: 92-96% (88%-92% if COPD or severe restrictive). After 30-minutes re-evaluation of SpO2 and FR. TARGET>> continue; NO TARGET>> phenotype 4	SpO2 or FR: start CPAP / NIV PEEP 10 cmH2O + FiO2 to reach SpO2 92-96%, 88%-92% (if COPD or severe restrictive) After 2 hours re-evaluation >>	ARDS patients: after 24 hours from the diagnosis of ARDS>> dexamethasone 20 mg/day for 5 days then 10 mg/day for 5 days (on an intensivist indication)
ANTIVIRAL THERAPY	none	Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (duration of treatment to be determined according to clinical evolution)** - Alternative darunavir 800 mg 1 cp QD + ritonavir 100 mg 1 cp QD or darunavir/cobicistat 800/150 mg QD + Chloroquine 500 mg BID for 20 days OR Hydroxychloroquine 200 mg BID (duration of treatment from 5 to 20 days according to clinical evolution)	Put antibacterial filter before PEEP valve!	Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (duration of treatment to be determined according to clinical evolution)** - Alternative darunavir 800 mg 1 cp QD + ritonavir 100 mg 1 cp QD or darunavir/cobicistat 800/150 mg QD + Chloroquine 500 mg BID for 20 days OR Hydroxychloroquine 200 mg BID (duration of treatment from 5 to 20 days according to clinical evolution)	Resuscitation assessment and ICU transfer required.

**18.03.2020 NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2001282: clinical trial (200 patients); no clinical benefit with lopinavir/ritonavir

Experimental therapy

TOCILIZUMAB (TCZ - Anti-IL6 monoclonal antibody blocking the receptor for IL6 with a reduction in cytokine activity that is involved in the disease seen induced by COVID-19. Preliminary (unpublished) data report a proportion of responders (at least 30%):

- Eligibility: subjects with severe COVID-19 pneumonia (multiple bilateral lesions), and increased IL-6 (frequently done in all patients with pneumonia). More specific criteria depend on the protocol used in the individual companies. Currently, there is a tendency to use it early (in non-intubated patients without MOF or 24h intubation). Excluding pt with neoplasia, severe heart failure, severe platelets (<50,000) severe liver damage, bacterial overinfection.
- Screening: where possible perform Mantoux (or quantiferon) and anti-HBc, anti Hbs and Ag HBs.
- Administration: single infusion at dosage 8 mg/kg in 90 min (maximum 800 mg) with premedication with antihistamine and steroid if individuals not allergic to it.
- Most common adverse events: neutropenia (<1000 elements/ml), platelets (<100000 elements/ml), increased ALT (mild x3, severe x5), bacterial infections, shingles, infusion reactions (hives, skin rash).
- Expected results: clinical-radiological improvement within the first week (usually within 72h).

Individual Protection Devices

Waterproof gloves (double layer)		Dressing Sequence: - Remove personal items - Perform hand hygiene with alcoholic solution (30 seconds) - Check device integrity - Put on first pair of gloves - Put on footwear - Put on overcoat and secure it - Put on mask and adhere it well to the face. - Put on goggles - Put on cap and second pair of gloves (over the cuff of the gown)
Waterproof footwear (waterproof boots)		
Eye and face protection (mask or goggles)		
Protective clothing (suit / gown and apron; head covering)		
Mask or respirator (resistant to liquids if worn with goggles instead of a mask)		

Controversial aspects: ACEinhibitors, sartans, NSAIDs

ACE inhibitors and sartans:

- High blood pressure is a common comorbidity among COVID patients
- Worse prognosis observed in patients receiving ACE inhibitors. Controversial the role of sartans.
- At the moment there is no significant evidence to suggest suspension
- A notice from the European Medicines Agency specifies that currently there is no scientific evidence on the risks of such therapies during an epidemic, but it will support research about this issue.

Ibuprofen and NSAID:

- A notice from the European Medicines Agency specifies that currently there is no scientific evidence on the risks of such therapies during an epidemic, but it will support research about this issue.

Diagnostics (from Report first line COVID19 SIMEU, AABIP recommendations)

Nasopharyngeal swab for Covid-19 in all suspected cases (to be repeated at 72 hours if negative but high clinical suspicion- unspecifieds of false negatives, especially during 1-3 days from the beginning of the symptoms)

Swab is gold standard but has a percentage of false negatives, in case of high clinical-radiological suspicion, negative swab does not exclude, so manage as covid+, repeat swab after 72

Broncholavage: in COVID positive or suspected patients has relative contraindications so it is recommended to use it ONLY when the patient is undiagnosed, intubated, in case of alternative diagnoses that could change the clinical management of the patient or in life-saving maneuvers. Bronchoscopy should be performed in a negative pressure room to ensure aerosol protection and maximum operator protection. If available, use disposable bronchosopes.

ABG-FiO2 21% at triage or as soon as possible (normal oxyemia, modest hypoxia> 60 mmHg, moderate-severe hypoxia <60 mmHg)

Chest Rx, specific, but with limited sensitivity in early phases

Lung ultrasound more sensitive than Chest Xray in phenotypes 4-5 (interstitial pattern with multiple B lines= "white lung") and predictive for IOT (in the presence of multiple consolidations)

CT scan more sensitive than Chest X-ray, but with logistical problems

LAB: CBC, PCR, creatinine, blood glucose, albumin, AST ALT, bilirubin, CPK, pneumococcal and legionella urinary Agents, PT-INR, troponin, d-dimer (unfavorable prognostic index)

(coming soon) Fast test (Li Z, et al. J Med Virol. 2020 Feb 27).

- Within 15 minutes it detects IgG and IgM on capillary blood
- 88.66% specificity 90.63%
- <https://www.vivachek.com/vivachek/English/prods/prod-covid19.html>

Common to COVID patients leukopenia, LDH and PCR elevation, associated with respiratory alkalosis with EGA, with multiple Rx consolidations.

Neurological symptoms: Anosmia and ageusia frequently present also in asymptomatic patients; syncope; confusion in hypoxic patients.

Also frequently described as diarrhea (especially during antiviral therapy) consider orofecal transmission!

A common characteristic observed in the most involved hospitals is that there is

- A pre epidemic phase of about a week with some daily/sporadic cases follows the epidemic phase in which patients arrive in two waves, one around noon and one around 8 p.m.
- The patient in good condition who is discharged should stay in quarantine at home until double negative swab (attention to orofecal transmission)

PRONATION: if patients cooperate, also indicated before CPAP. Responsive patients if post-echoic thickening

- Titrate PEEP and FiO2 to reach SpO2 target >96% (lower values in COPD). If patient is unstable, do not delay intubation.
- Readiness cycles of at least 4 hours. Quadro respirante transient worsening of SpO2. EGA control after pronation cycle or after 2 hours the patient is supine.
- If not effective try again in the following days because pronation has a preventive role. Alternatively, orthostatic or lateral safety position

HRCT scan (Esine Hospital cases)

PRESYMPTOMATIC PHASE (A)
few areas of hyperdensity with ground glass, often unilateral, with the involvement of few segments

FIRST WEEK OF THE BEGINNING OF THE SYMPTOMS (B)
The lesions become bilateral, more extensive, widespread, affecting numerous segments. These are mainly areas with GG, with a peripheral distribution but also central distribution, in some cases with overlapping of thickening of the inter and intra-lobular septa ("crazy paving") and sometimes associated with thickening of the adjacent pleura. Rare findings are pleural effusion and lymphadenopathy.

SECOND WEEK (C)
the GG pattern is reduced but it is still predominant and areas of parenchymal consolidation often appear with the characteristics of OP.

EVOLUTION (D)
most patients undergo a favorable evolution with reduction of lung changes. Some patients become complicated by manifesting a typical ARDS pattern.

X-ray features

Lung Ultrasound patterns

Experimental therapeutic approaches

MONOCLONAL ANTIBODIES: Taking advantage of the high analogy (80%) of the nucleotide sequence between COVID-19 and SARS/MERS, a series of monoclonal antibodies that neutralize some proteins (spike proteins) present on the virus membrane, allowing to enter the host (in this case pulmonary) cell, have been proposed as therapeutic option; to date, the most promising appears to be the one identified by a Dutch group (47D11) which has been tested in a phase 1/2 study. The drug is currently being evaluated in a phase 3 study for the prevention of the disease by therapeutic purposes in infected subjects and for prophylactic purposes in exposed subjects; possible role in the development of serological tests 3.

SARILUMAB (Sarilumab (Glybera): monoclonal anti IL-6 for subcutaneous injection use (200 mg s.c. every 2 weeks); ongoing American multicentric RCT (phase 2/3) on 400 COVID-19 moderate to severe patients

A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection; *BioRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987958*

Figura 2B. Versione del poster del 20 marzo 2020 tradotta in inglese.

COVID-19 MANAGEMENT -Pleural Hub-ADET team

(Questo documento non ha valore di linea guida, ma si basa su evidenze scientifiche presenti in letteratura o su protocolli aziendali)




Anamnesi clinica ed epidemiologica

1. Febbre	2. Tosse	3. Dispnea	4. Provenienza da zone considerate a rischio	5. Contatto con persone con diagnosi confermata di COVID19
2 o più criteri presenti? il paziente viene fermato in pre Triage				

Diagnostica

(Rapporto prima linea COVID19 SIMEU, raccomandazioni AABIP, Paper AIPO)

- Tampone naso-faringeo per Covid-19 in tutti i casi sospetti (da ripetere eventualmente a 72 ore se negativo ma alto sospetto clinico- % non precisata di falsi negativi, spett durante 1-3 gg dall'inizio dei sintomi)



Il tampone e' attualmente il gold standard ma essendo gravato da un percentuale di falsi negativi, in caso di alto sospetto clinico-radiologico, la negatività non esclude, per cui gestire paziente come covid+, ripetere tampone dopo 72 ore

FENOTIPI CLINICI, GESTIONE, LODI CLASSIFICATION OF CLINICAL TYPES, SIMIT 12.03.2020; RAPPORTO PRIMA LINEA COVID-19 SIMEU 06.03.2020

Fenotipo	1	2	3	4	5
Quadro clinico	Febbre + Sintomi respiratori +/- Ipoossimia - Rx Torace neg	Febbre + Sintomi respiratori + Ipoossia + Rx Torace +	Febbre + Sintomi respiratori ++ Ipoossia ++ Rx torace: addensamenti multipli Risposta a O2 ad alti flussi (SpO2 >90% con O2 10-15 L/min)	preARDS Necessità di CPAP Ricordati! Aplicare filtro antibatterico/virale prima della valvola PEEP!	ARDS conclamata (Maschi 35-70y), Ipoossimia severa (scarsa apparente condizioni meno gravi rispetto ai dati EA
Procedere	Eseguire tampone secondo criteri standard	Ricovero in area medica	Ricovero in area subintensiva	Ricovero in area subintensiva/intensiva	<ul style="list-style-type: none"> sindrome interstiziale con linee B, sliding conservato → tentativo di CPAP Sindrome interstiziale mista a multipli consolidamenti subpleurici e sliding ridotto → intubazione
Supporto vitale	Trattamento sintomatico	Trattamento sintomatico SpO2< 92% in AA o FR> 30 atti minuto: EMOGASANALISI	O2 → target SpO2: 92-96% (88%-92% se BPCO o restrittivo severo) → rivalutazione a 30 minuti di SpO2 e Fr. <ul style="list-style-type: none"> TARGET: continuare, NON TARGET →fenotipo 4 	CPAP/NIV PEEP 10 cmH2O + FiO2 target SpO2 92-96%, (88%-92% BPCO o restrittivo severo) → Se peggiore dopo 2 ore → fenotipo 5	Terapia Intensiva. Pazienti ARDS: dopo 24h dalla diagnosi di ARDS: desmetasano 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni (su indicazione intensivistica).
	Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 cp BID* + Chlorochina 500 mg BID per 5-20 giorni O Idrossiclorochina 200 mg BID + Tocilizumab se SpO2< 93% *Evidenze deboli	Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 cp BID** + Chlorochina 500 mg BID per 5-20 giorni O Idrossiclorochina 200 mg BID + Tocilizumab se SpO2< 93% + Steroide *Evidenze deboli			

Clinica e laboratorio.

(Rapporto prima linea COVID19 SIMEU, raccomandazioni AABIP)

- LAB: leucopenia (linfocitopenia), incremento LDH, Ferritina, DDimeri, Amitasi, GOT, GPT, Lipasi, INR
- Sintomi neurologici: Anosmia e aguesia frequenti anche negli asintomatici; sincope; stato confusionale negli ipossici
- Sintomi gastrointestinali: Diarrea, nausea, vomito.
- Manifestazioni cutanee: Ischemie periferiche, livedo reticularis, vescicole, petecchie, Rash orticarioide
- Segnalati casi di vasculite ed incremento tromboembolie

Imaging (Esperienza Ospedale Esine)

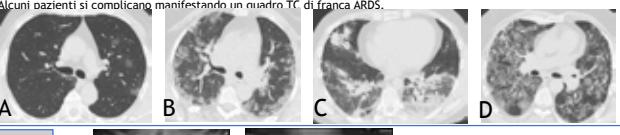
FASE PRESINTOMATICA (A) :Poche aree di iperdensità a vetro smerigliato, spesso unilaterali, con coinvolgimento di rari segmenti.

PRIMA SETTIMANA DALL'INIZIO DEI SINTOMI (B) :Le lesioni diventano bilaterali, più estese, diffuse, con interessamento di numerosi segmenti. Si tratta prevalentemente di aree a vetro smerigliato, con distribuzione preferenzialmente periferica ma anche centrale, in alcuni casi con sovrapposizione di ispessimento dei setti inter e intra-lobulari (crazy paving) e talvolta associate a ispessimento della pleura adiacente. Reperti rari sono versamento pleurico e linfadenopatie.

SECONDA SETTIMANA (C): Il pattern a vetro smerigliato si riduce ma è ancora predominante e compaiono aree di consolidazione parenchimale spesso con le caratteristiche della OP.

EVOULZIONE (D): La maggior parte dei pazienti va incontro a una evoluzione favorevole con riduzione delle alterazioni polmonari.

Alcuni pazienti si complicano manifestando un quadro TC di franca ARDS.



A B C D

Terapie proposte

Agente farmacologico	Razionale	Evidenze	Dosaggio	Effetti avversi
Clorochina e Idrossiclorochina	antimalarii bloccano l' entrata del virus nella cellula e l' endocitosi e hanno effetti immunomodulatori	attività in vitro contro SARS-CoV-2 disponibile limitata evidenza da studi clinici randomizzati (RCT ancora in corso)	Clorochina: 500 mg p os ogni 12-24 ore x 5-10 giorni Idrossiclorochina: 400 mg os ogni 12 ore x 1 poi 200 mg os ogni 12 ore x 7-10 giorni;	Comuni: disturbi gastrintestinici (crampi, diarrea, nausea, vomito) Maggiori: tossicità cardiaca (allungamento del QTc) Emolisi in pazienti con deficit di G6PD tossicità retinica
Lopinavir/ Ritonavir LPV/RTV (Kaletra®)	antiretrovirale	inibitore della 3 CLP (Chymotrypsin-like protease)	**limitata efficacia in COVID-19	400 mg/100 mg p os ogni 12 ore x 14 gg
Remdesivir (GS-5734)	antivirale inibitore della RNA polimerasi uso compassionevole	attivita' in vitro contro Sars-CoV-2 RCT ongoing	200 mg ev dose di carico poi 100 mg ev ogni 24 ore	Interazioni farmacologiche significative Gastrointestinale: nausea, diarrea, epatotoxicità, Disturbi della conduzione cardiaca
Corticosteroidi	ridurre la risposta infiammatoria nel polmone	limitata evidenza in COVID-19, ma evidenza in altre polmonite virali, ruolo stabilito in ARDS	uso prudente (valutare pro/con) soprattutto in fase virale dosaggio 1-2 mg/kg di metilprednisolone o equivalente x 5 gg poi decalage o considerare in caso di deterioramento	Aumento delle transaminasi (reversibile) Iperglycemia, ritardata clearance virale, psicosi
Tocilizumab (Actemra®)	anticorpo monoclonale ricombinante antagonista del recettore di IL-6 Azione sulla cytokine storm	buona efficacia in case studies/series RCT ongoing	8 mg/kg 2 somministrazioni a distanza di 12 ore	Aumentato rischio di infezioni delle vie respiratorie (inclusa TBC), cefalea, pertensione, disturbi ematici, infezioni, epatotoxicità*, perforazione intestinale, reazioni di ipersensibilità*
Immunglobuline iperimmuni	uso di anticorpi di soggetti guariti per aiutare la clearance del virus delle cellule infette	evidenza da casi addebitati in Cina	0,3-0,5 g/kg/giorno x 5 gg	lievi-moderate:cefalea, febbre, orticaria, broncospasmo, malagie Gravi: ipotensione, shock
Eparina	Possibile azione antivirale Possibile azione su vasculite endoteliale Profilassi antitrombotica	L'utilizzo di Eparina si associa a riduzione dell'incidenza nei pazienti con SIC score ≥ 4 e con DD > 6 volte il limite superiore di normalità. (Tang N et al JTH 2020; DOI: 10.1111/jth.14817)	•4000 UI/die s.c. < 80 kg; •6000 UI/die s.c. > 80 Kg Se GFR< 30 ml/min ridose Se fatto di rischio tromboembolico elevato SIC score >=4: neoplasia in atto, pregresso TEV, presenza di CVC; enoxaparin 4000 UI x 2/ die	Sanguinamento, piastriopenia (Eventuale sostituzione con fondaparinux)

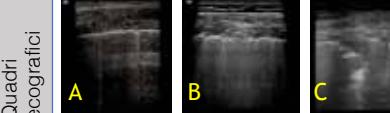
Quadri radiografici



A B C

Opacità multifocali bilaterali tendenti alla confluenza fino a opacamento completo del polmone nei casi più gravi

Quadri ecografici



A B C

-precoce aree di sindrome interstiziale multifocali bilaterali (A)
-evoluzione a white lung con microconsolidamenti (B) tentativo di CPAP
-Sindrome interstiziale mista a consolidamenti subpleurici e sliding ridotto (C) → pronazione, intubazione

Tutorial Ecografia toracica per COVID19: <https://www.facebook.com/groups/111836464153554/>

Approcci terapeutici in via di sviluppo



Dispositivi di protezione individuale

Ganti impermeabili (oppure calzini)	
Calzature impermeabili (oppure leggermente)	
Protezione degli occhi o del viso (visiera o mascherina)	
Indumenti di protezione (tuta - tuta e protettiva, cappellini termici)	
Mascherine e/o respiratore (mascherine se liquidi se inquinanti con sostanze pericolose che resiste)	

Sequenza Vestizione:

- Togliere oggetti personali
- Eseguire igiene mani con soluzione alcolica (30 secondi)
- Controllare integrità dispositivi
- Indossare i guanti
- Indossare sovraccamiche e fissarla
- Indossare la mascherina facendola aderire bene al viso
- Indossare occhiali di protezione
- Portare la mascherina secondo paio di guanti (sopra il polso del braccio)

Sequenza Svestizione:

- Remuovere primo paio di guanti e sovraccamiche arrotolandolo su se stesso
- Remuovere cuffia
- Indossare guanti
- Remuovere la mascherina toccando solo gli elasticci
- Remuovere i calzari
- Remuovere secondo paio di guanti
- Eseguire igiene delle mani

Figura 3A. Versione del poster del 9 maggio 2020 in italiano.



COVID-19 MANAGEMENT Pleural Hub Team- ADET Team

(This document is not a guideline, is based on literature review and hospital protocols)



Clinical presentation and epidemiological history					Diagnostics (from Report first line COVID19 SIMEU, AABIP recommendations)
1. Fever 2. Cough 3. Dyspnea 4. Coming from areas considered to be at risk 5. Contact with people with confirmed diagnosis of COVID-19					2 or more criteria present? The patient is stopped in pre Triage
CLINICAL PHENOTYPES, MANAGEMENT, SUPPORT LIDI CLASSIFICATION OF CLINICAL TYPES					
PHENOTYPE	1	2	3	4	5
CLINICAL FEATURES	fever, respiratory symptoms not necessary No hypoxia on ABG, negative XRay	Fever + opacities on x-ray OR hypoxia on ABG	More severe hypoxia on ABG, fever, multiple opacities, patient responsive to high flow O2 (SpO2-90% with O2 10-15 L/min)	preARDS, Need for CPAP to obtain acceptable levels of P/F	ARDS, Typical of 35-70yr old males, SpO2 also 35-40%, apparent less serious conditions than ABG data Put antibacterial filter before PEEP valve!
HOW TO PROCEDE	Swab if patient at risk according to standard criteria	Hospitalization in the medical area, can deteriorate rapidly or veer towards improvement	Hospitalization in a sub-intensive area	Hospitalization in a sub-sub-intensive or intensive area	Lung ultrasound: - interstitial syndrome with B lines, conserved sliding >> attempt CPAP - interstitial syndrome mixed with multiple subpleural consolidations and reduced sliding>> intubation
VITAL SUPPORT	Symptomatic treatment Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 cp BID** + Chloroquine 500 mg BID for 20 days OR Hydroxychloroquine 200 mg BID (duration of treatment from 5 to 20 days according to clinical evolution) Tocilizumab if SpO2< 93% **Low evidence	Symptomatic treatment SpO2 <92% in FiO2 21% or Respiratory rate (Fr)> 30 acts / minute: HEMOGASANALYSIS IS phenotype 4	O2 → target SpO2: 92-96% (88% -92% if COPD or severe restrictive). After 30-minutes re-evaluation of SpO2 and Fr. TARGET>> continue; then TARGET>> phenotype 5. CPAP >4 hours/d	SpO2 or Fr: start CPAP / NIV PEEP 10 cmH2O + FiO2 to reach SpO2 92-96%. After 2 hours re-evaluation: if NO TARGET: phenotype 5. CPAP >4 hours/d	Resuscitation assessment and ICU ARDS patients: after 24 hours from the diagnosis of ARDS> dexamethasone 20 mg/day for 5 days then 10 mg/day for 5 days
					Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 cp BID** + Chloroquine 500 mg BID for 20 days OR Hydroxychloroquine 200 mg BID (duration of treatment from 5 to 20 days according to clinical evolution) Tocilizumab if SpO2< 93% **Low evidence
Current Therapy					
Drug(s)	Rationale	Evidence	Dosage	Side Effects	
Chloroquine phosphosphate and Hydroxychloroquine	Antimalarial inhibits viral entry and endocytosis and host immunomodulatory effects	In vitro activity against Coronaviruses including SARS-CoV-2, still limited evidence from RCT (trials ongoing)	Oral Chloroquine: 500 mg once or twice daily for 10 days Oral Hydroxychloroquine: 400 mg once daily on day 1, then 200 mg twice daily on days	Common: Abdominal cramps, anorexia, diarrhea, nausea, vomiting, Major: Cardiovascular toxicity (including QTc prolongation), Hemotoxicity with G6PD deficiency, Retinal toxicity	
Lopinavir/ Ritonavir LPV/ RTV (Kaletra®)	Antiretroviral 3 CLP (Chymotrypsin-like protease Inhibitor	limited efficacy in COVID-19	400 mg/100 mg twice daily for 14 days	Common: gastrointestinal intolerance, nausea, vomiting, diarrhea. Major: hepatitis, hepatotoxicity, cardiac conduction abnormalities	
Remdesivir (GS-5734)	Antivirals inhibitory della RNA polimeri Compassionate use	In vitro evidence of activity against SARS-CoV-2, RCT still ongoing	200 mg IV loading dose, then 100 mg IV every 24 hours	Reversible elevation of transaminases	
Corticosteroids	Reduces the inflammatory response in the lung	limited evidence in COVID-19, but evidence in other viral pneumonias, established role in ARDS	use prudently in critically ill patients with 2019-nCoV pneumonia; 1-1.5 mg/ kg daily of methylprednisolone or equivalent)	Hyperglycemia, delayed viral clearance, psychosis	
Tocilizumab (Actemra®)	Monoclonal antibody binds IL-6 receptor and prevents IL-6 receptor activation reduces the cytokine storm	Case study/series describes the use of tocilizumab in patients with COVID-19 reported good outcome	400 mg IV or 8 mg/kg, if initial dose not effective, administer second dose after 12 hours maximum single dose is 800 mg	Increase risk of infection, headache, hypertension, increased AST Major: hematologic effects, infections, hepatotoxicity, gastrointestinal perforations, hypersensitivity reactions	
Hyperimmune Plasma	Transfer of hyperimmune globulin from convalescent donors to ill patients to help viral clearance	Anecdotal reports	0.3-0.5 g/kg/day over 5 days	Mild: headache, fever, rash, bronchospasm, myalgia Major: hypotension, shock	
Heparin	Possible antiviral activity against endothelial vasculitis prophylactic use	In patients with SIC score >0-4 and DD > 6 times upper limit the use of heparin is associated with reduced mortality	4000 U/d sc< 30 kg 6000 U/d sc > 30 kg reduce dosage by GFR < 30 ml/min if any additional risk factors present or SIC score > 5-6 previous thrombotic event, neoplasm	Bleeding, Thrombocytopenia	
Individual Protection Devices					
Waterproof gloves (double layer)		Dressing Sequence: - Remove personal items - Perform hand hygiene with alcoholic solution (30 seconds) - Clean hands integrity - Put on first pair of gloves - Put on footwear - Put on overcoat and secure it - Put on mask and adhere it well to the face. - Put on goggles - Put on cap and second pair of gloves (over the cuff of the gown)			
Waterproof footwear (waterproof boots)		Undressing Sequence: - Remove first pair of gloves and overcoat by rolling it on itself - Remove cap - Remove goggles - Remove overcoat by touching only the elastics - Remove footwear - Remove second pair of gloves Perform hand hygiene			
Eye and face protection (mask or goggles)					
Protective clothing (suit/gown and apron; head covering)					
Mask or respirator (resistant to liquids if worn with goggles instead of a mask)					

Figura 3B. Versione del poster del 9 maggio 2020 tradotta in inglese.