

Focus sul COVID

Matteo Bassetti
Infectious Diseases Clinic
University of Genoa and San Martino-IST University Hospital
Genova, Italy



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA**



IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

Attuali positivi



Dimessi / Guariti

4.091.004

Incremento

1.706

Deceduti

127.649

Incremento

12

Totale casi

4.263.317

Incremento

808

Dati

Andamento

Dati

Andamento

Dati

Andamento

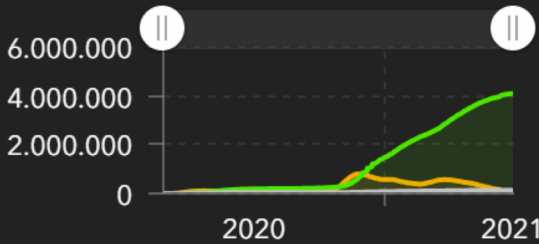


Dati

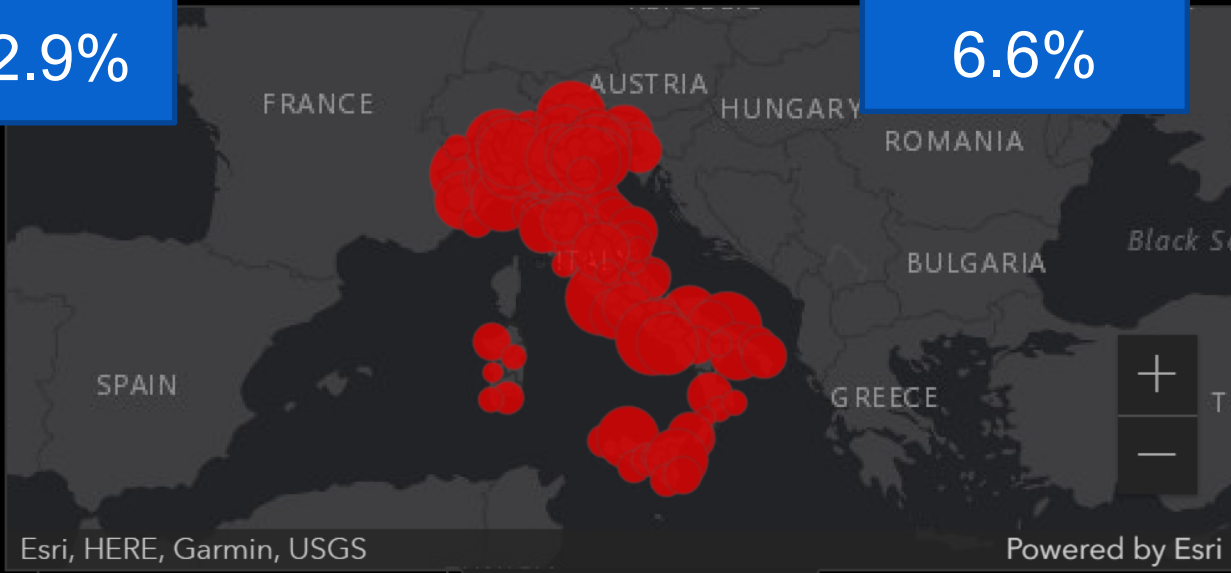


Andamento nazionale

2.9%



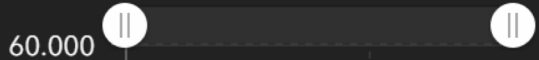
6.6%



Esri, HERE, Garmin, USGS

Powered by Esri

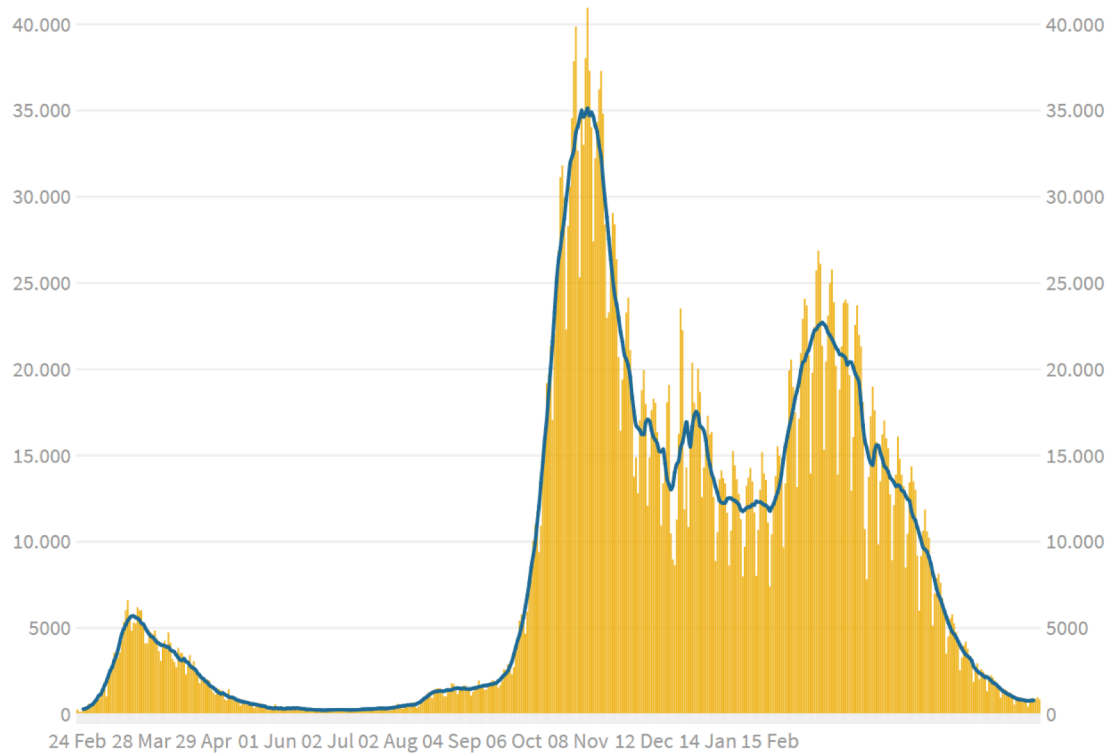
Nuovi positivi



Regioni - attuali positivi

Province - casi totali

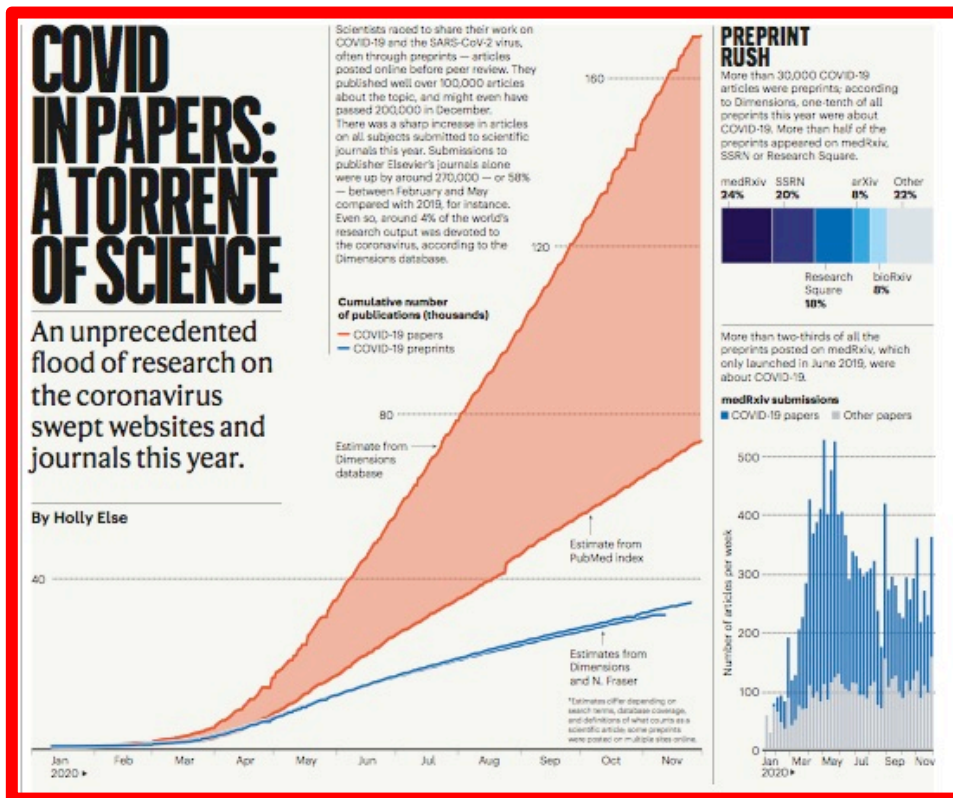
Le ondate 20-21



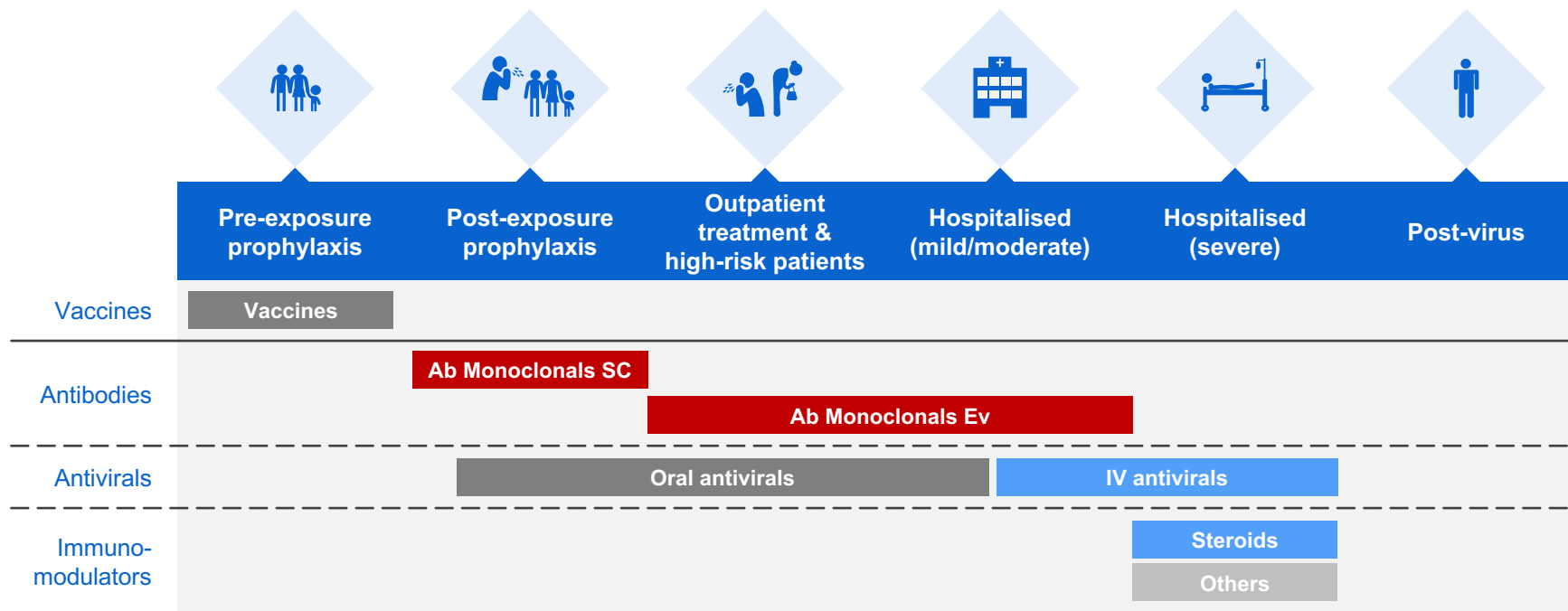
**COVID-19: Nessun'altra condizione medica ha mai avuto una dinamica così rapida
nell'emergere della conoscenza medica.
Aumento esponenziale senza precedenti delle pubblicazioni scientifiche negli ultimi 14 mesi**



GECOVID: 70 ad oggi



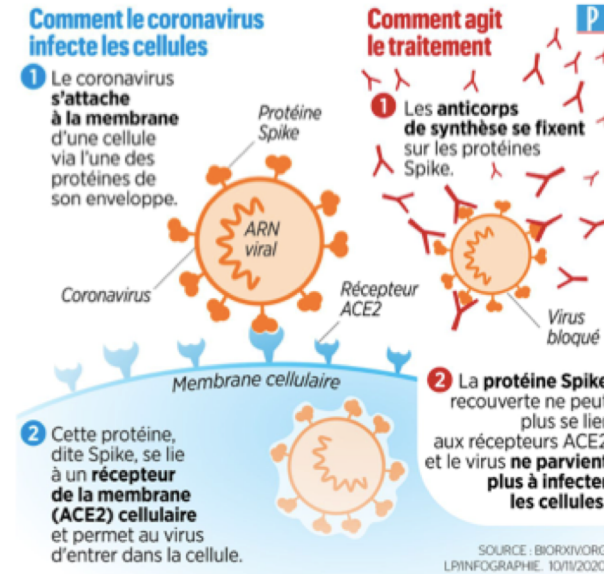
Potential role in the treatment of COVID-19 (based on available data)



*Not approved

Anticorpi monoclonali. Razionale

- **Meccanismo d'azione:** legame dell'anticorpo monoclonale con le proteine di superficie del virus, principalmente la proteina *spike*, bloccando in questo modo l'ingresso del virus nelle cellule dell'ospite e quindi lo sviluppo della malattia.



Organizzazione figure

FLOW-CHART

§ CRITERI DI INCLUSIONE

- Body Mass Index (BMI) ≥ 30 ;
- Malattia renale cronica;
- Diabete non controllato;
- Immunodeficienze primitive o secondarie;
- > 65 anni;
- ≥ 55 anni con o Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) o BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche;
- 12-17 anni con: o BMI ≥ 85 esimo percentile per età e genere o Anemia falciforme o Malattie cardiache congenite o acquisite o Malattia del neurosviluppo o dipendenza da dispositivo tecnologico o Asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

Paziente a domicilio con infezione documentata da SARS-CoV-2 e sintomi lievi-moderati* < 10 giorni

*Febbre, tosse, mialgie, diarrea, nausea, cefalea in assenza di dispnea e/o saturazione di O₂ $\geq 93\%$ in aria ambiente

Valutazione da parte MMG dei criteri di inclusione appena possibile

Inclusione §

Esclusione #

Richiesta telefonica o tramite piattaforma POLISS di accesso a DH Malattie Infettive (entro 72 ore dalla positività del tampone per SARS-CoV-2)

Eventuale richiesta su sistema POLISS per valutazione indicazione al ricovero ospedaliero tramite fast-track

- Trasporto tramite servizio 118
- Accesso in DH Malattie Infettive
- Firma consenso informato
- Esami ematochimici di controllo
- Somministrazione del farmaco

Bamlanivimab

Casirivimab + Imdevimab

Rientro al domicilio e follow-up telefonico o tramite MMG a 30 e 60 giorni

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Soggetti ricoverati per COVID-19 con necessità di ossigenoterapia, SpO₂ $< 93\%$ in aria ambiente, P/F < 300 , FR > 30 ;
- Gravidanza e allattamento;
- Allergie a componenti del farmaco;
- Instabilità emodinamica;
- Infezioni batteriche o fungine gravi in atto;
- Comorbidità che comportino chirurgia entro 1 settimana o morte entro 29 giorni;
- Sierologia positiva per SARS-CoV-2 o test molecolare/antigenico > 72 ore precedenti;
- Pazienti che hanno ricevuto plasma o che hanno partecipato a trial clinici nei 30 giorni precedenti;
- Pazienti non in grado di fornire un consenso informato.

Genova, 12 novembre 2020

PROGETTO GESTIONE E MONITORAGGIO DOMICILIARE PAZIENTE COVID -19 positivo

	RACCOMANDAZIONE N.2 INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON INFEZIONE COVID-19	Pagina 3 di 23
---	---	----------------

I) GESTIONE DEI CASI CONFERMATI DI INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN BASE ALLA PRESENTAZIONE CLINICA (6-8)

A cura del prof. Bassetti e GOFT *

I.1 Casi asintomatici: riscontro di tampone positivo in assenza di sintomi

- o Nessuna terapia

I.2 Sintomi lievi: febbre non superiore a 38°C e/o lieve sintomatologia respiratoria e/o mialgie

- o Terapia sintomatica (es: paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico in assenza di controindicazioni).

I.3 Sintomi moderati: febbre persistente > 38.5°C per 96 ore con tosse e con dispnea da sforzo, ma saturazione dell'ossigeno (SpO2) a riposo in aria ambiente ≥ 93% oppure ≥ 90% in pazienti con patologie polmonari croniche (es: BPCO).

- o Terapia sintomatica (es: paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico in assenza di controindicazioni).
- o Eparina a basso peso molecolare è raccomandata a dose profilattica (es: enoxaparina 4000 UI/die), a meno che non siano presenti controindicazioni, nei pazienti che oltre all'infezione respiratoria acuta presentino una delle seguenti condizioni:
 - età > 60 anni
 - ridotta mobilità
 - presenza di altri fattori di rischio pro-trombotici (es: uso anticoncezionali orali)

NB: qualora il paziente sia già in trattamento con anticoagulanti proseguire la terapia in atto senza associare ulteriore profilassi antitrombotica.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	ALiSa.

	RACCOMANDAZIONE N.2 INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON INFEZIONE COVID-19	Pagina 4 di 23
---	---	----------------

Durata della terapia almeno 6-14 giorni in base all'evoluzione clinica.

Per ulteriori approfondimenti consultare la scheda in allegato alla presente raccomandazione (**Allegato 1**).

- o Antibioticoterapia da valutare caso per caso in base all'impegno polmonare con amoxicillina/clavulanato 1 g ogni 8 ore + azitromicina 500 mg/die per 5 giorni oppure levofloxacina 750 mg/die (1 + ½ cp da 500 mg) oppure moxifloxacina 400 mg/die in monoterapia per 5 giorni

Ulteriori raccomandazioni:

- la terapia antibiotica non va avviata all'esordio dei sintomi, ma in caso di sospetta sovrainfezione batterica (es: ripresa febbrile dopo fase migliorativa, tosse produttiva, modificazione delle caratteristiche dell'espettorato nei pazienti affetti da patologia polmonare cronica);
- a causa dell'assenza di prove di efficacia (11), azitromicina non è raccomandata nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, al di fuori del trattamento di eventuali sovrapposizioni batteriche;
- in caso di insufficienza renale i dosaggi degli antibiotici vanno adeguati secondo le indicazioni della scheda tecnica.

- o Terapia antinfiammatoria steroidea indicata solamente dopo 5-7 giorni dall'esordio dei sintomi con desametasone 6 mg/die oppure metilprednisolone 32 mg/die oppure prednisone 40 mg/die. Durata della terapia: 5-10 giorni in base all'evoluzione clinica.

Le evidenze scientifiche disponibili non dimostrano beneficio della terapia steroidea sulla sopravvivenza nei pazienti che non necessitano di ossigenoterapia (9). Pertanto evitare la somministrazione nei pazienti che non presentano segni di compromissione respiratoria (12). Per ulteriori approfondimenti consultare la scheda in allegato alla presente raccomandazione (**Allegato 2**).

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	ALiSa.

Dati telemedicina Genova/COVID programma iniziato 11 novembre 2020

- 600 pazienti seguiti in collaborazione con MMG
- 1600 consulenze effettuate
- 120 accessi fast-track

Criteri di appropriatezza per i setting assistenziali di gestione dei pazienti affetti da COVID-19



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Tabella 1. Classificazione dello stadio della patologia COVID-19 in relazione alle caratteristiche cliniche dei pazienti

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica	Tampone positivo per SARS CoV-2/diagnosi di infezione da SARS Cov-2, completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Paziente positivo, lieve sintomatologia (sintomi simil-influenzali, febbre ($>38^{\circ}\text{C}$), tosse, anosmia/ageusia, malessere, cefalea, mialgia). Assenza di dispnea/tachipnea e alterazioni radiologiche, nessun fattore di rischio per evoluzione infausta / peggioramento clinico, MEWS ≤ 2
Malattia moderata	SpO ₂ $>92\%$ ed evidenza clinica o radiologica di polmonite. (Per pazienti con BPCO/ malattie polmonari croniche SpO ₂ $>88\%$), MEWS >2 e <5
Malattia grave	SpO ₂ $\leq 92\%$, (pazienti con BPCO/ malattie polmonari croniche SpO ₂ $\leq 88\%$) frequenza respiratoria >30 atti/min (adulto), dispnea a riposo o dispnea in seguito a sforzo lieve, difficoltà nell'eloquio (test del cammino o della sedia con saturazione inferiore a 90%) MEWS ≥ 5
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico e/o insufficienza multiorgano

Alcuni fattori di rischio per una evoluzione sfavorevole di COVID-19 devono essere considerati nella valutazione di un eventuale ricovero. In particolare, i fattori di rischio da considerare con attenzione sono:

- Età > 65 anni;
- Malattia polmonare ostruttiva cronica;
- Malattia cardiovascolare (insufficienza cardiaca, malattia coronarica o cardiomiopatia);
- Diabete mellito di tipo 2;
- Obesità (indice di massa corporea ≥ 30);
- Anemia falciforme;
- Malattia renale cronica;
- Stato di immunocompromissione da trapianto di organo solido / midollo osseo;
- Neoplasia attiva in chemioterapia;
- Recente trattamento con monoclonali.



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Vaccines

Viral vectored vaccines

- **Ad5 (CanSino)** – mid-March 2020, phase III underway in 4 countries, licensed in China
- **ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford / AZ)** – phase I April; phase III May – 82% efficacy with 3 month interval
- **Ad26 (Janssen/JnJ)** – phase III from late September in 8 countries: single dose efficacy 67%
- **Ad26 – Ad5** deployed in Russia after phase I; phase III complete – 92% efficacy

RNA / DNA vaccines

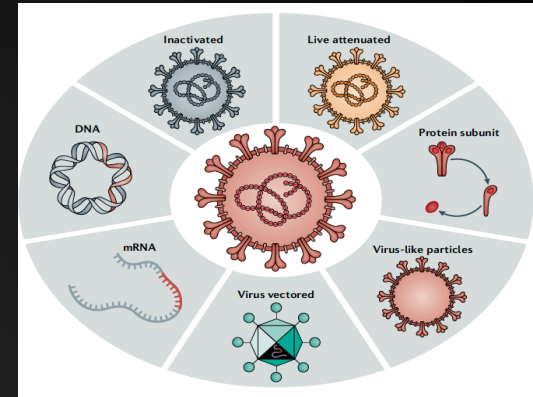
- **Biontech/ Pfizer** – late April, phase III in USA – November decoding: 95% efficacy
- **Moderna** – mid-March, phase III in USA, November 2020 decoding: 94% efficacy
- **Inovio** – April, DNA with an electroporation device; in phase III
- **Curevac** – June phase I, now in phase III

Inactivated virus vaccines in adjuvant

- **Sinovac** – April, phase III in Brazil from July ~50% efficacy
- **Sinopharm** – April, UAE phase III >80% efficacy ; “deployed in >350,000”
- **Bharat Biotech** – Phase III completed; licensed in India
- **Valneva** – starting phase I

Protein in adjuvant vaccines

- **Novavax** – June phase I; phase III in the UK >90%, efficacy also against variants
- **GSK / Sanofi** – delayed to end 2021



Gao et al. Viral targets for vaccines against COVID-19 *Nature Reviews Immunology* 2021 Feb;21(2):73-82



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



The role of seasonality in the spread of COVID-19 pandemic

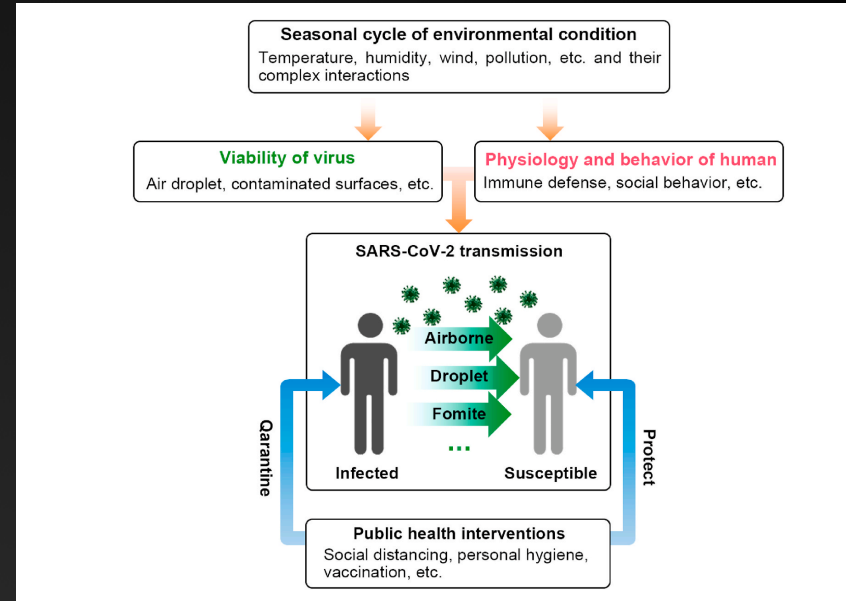
Liu X, Envir Res 2021

Numerical simulations based on the epidemiological model can provide clues in possible circulating season and how the seasonality can influence the patterns of COVID-19 outbreaks.

COVID-19 infectivity and mortality are both stronger in colder climates and the role of seasonality is more pronounced at higher latitudes

Seasonality alone is not sufficient to stop or to curb the virus transmission

Considering seasonal factors when formulating intervention strategy.



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy

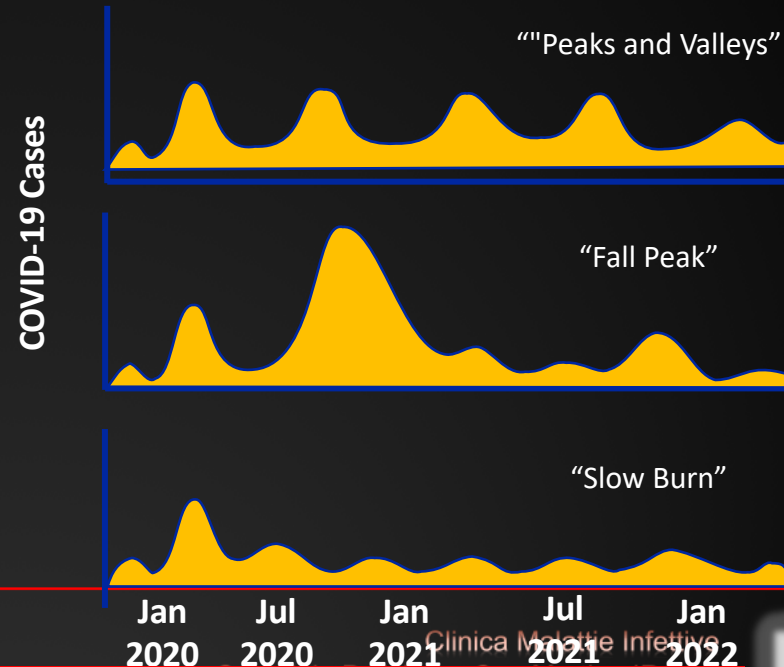


Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period

Kissler et al. Science 2020

- Estimates of seasonality, immunity and cross immunity models for betacoronavirus
- Recurrent outbreaks wintertime probably occur likely after initial, most severe pandemic wave
- **Interval and height of coming waves will depend on multiple factors:**
- ✓ **Control measures**
- ✓ **Immunity** : - not permanent >> regular circulation,
 - short term >> annual outbreaks
 - permanent >> could disappear for 5 or more years

Potential Models



✓ **Seasonality** (wintertime outbreaks)
Università degli Studi di Genova
Dipartimento
Genoa, Italy

The total incidence of SARS-CoV-2 depends crucially on the duration of the immunity



COVID-19: Quo vadis?

Cosa ci ha insegnato?

- Analizzare meccanismi fisiopatologici di un nuovo virus
- Risposta dell'ospite
- Gestione Clinica >> progressione di malattia e complicazioni
- Gestione terapeutica >> trattamento precoce
- Peculiarità di ogni paziente
- Aggiornamento critico e continuo
- Approccio multidisciplinare ad una pandemia (a livello sia intra che extra-ospedaliero)
- Rapporto con MMG
- Tecnologia = risorsa

Cosa dobbiamo ancora imparare?

- Aumentare conoscenze fisiopatologiche
- Genetica dell'ospite
- Gestione delle popolazioni fragili pre e post vaccino
- Durata protezione post infezione naturale
- Vaccine protection
- Sequenziamenti virali e nuove varianti
- Post exposure prophylaxis
- Rianalizzare casi che evolvono negativamente (es. discussioni cliniche condivise, autopsie)



Grazie!!!



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy

