

Evoluzione Covid 19: la clinica tra varianti e riabilitazione

Esperienze del Covid Hospital di Jesolo

Dr. Lucio Brollo
Direttore UOC Medicina Interna
Malattie Infettive Covid 19
PO Jesolo



Lido di Jesola - Istituto Marino



Lido di Jesolo - Istituto Marino


Dal *

Al *


Riepilogo Regime

Stampa Notifiche Ricovero

Situazione Precedente		Entrati		Usciti		Situazione Attuale
		Esterni	152	Dimessi	128	
		Trasferiti	45	Trasferiti	49	
				Deceduti	20	
Totali	0		197		197	0


Dal *

Al *


Riepilogo Regime

Stampa Notifiche Ricovero

Situazione Precedente		Entrati		Usciti		Situazione Attuale	
		Esterni	838	Dimessi		687	
		Trasferiti	158	Trasferiti		139	
				Deceduti		151	
Totali	0		996			977	19



(37)
0000308890

M - 13/02/1994
RVL0510000308890 - 315545-1

KV: 80 - mAs: 25 - mAs: 5.1 - pDym: 47.54

RX TORACE
SyDA: 03/05/2021
10:46:08
DX

SEDUTO

DX

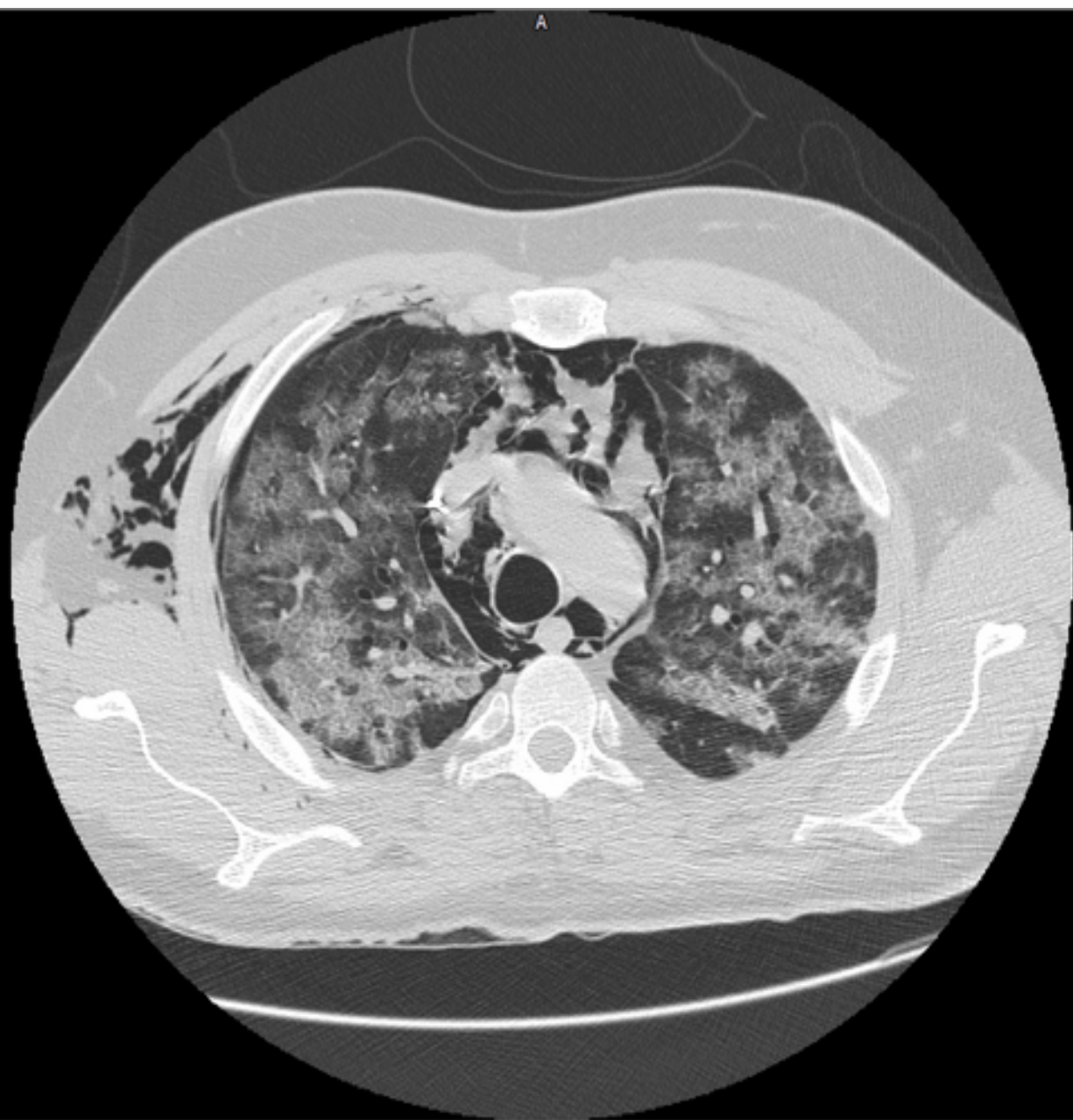
10 cm

W: 55535 - L: 32767

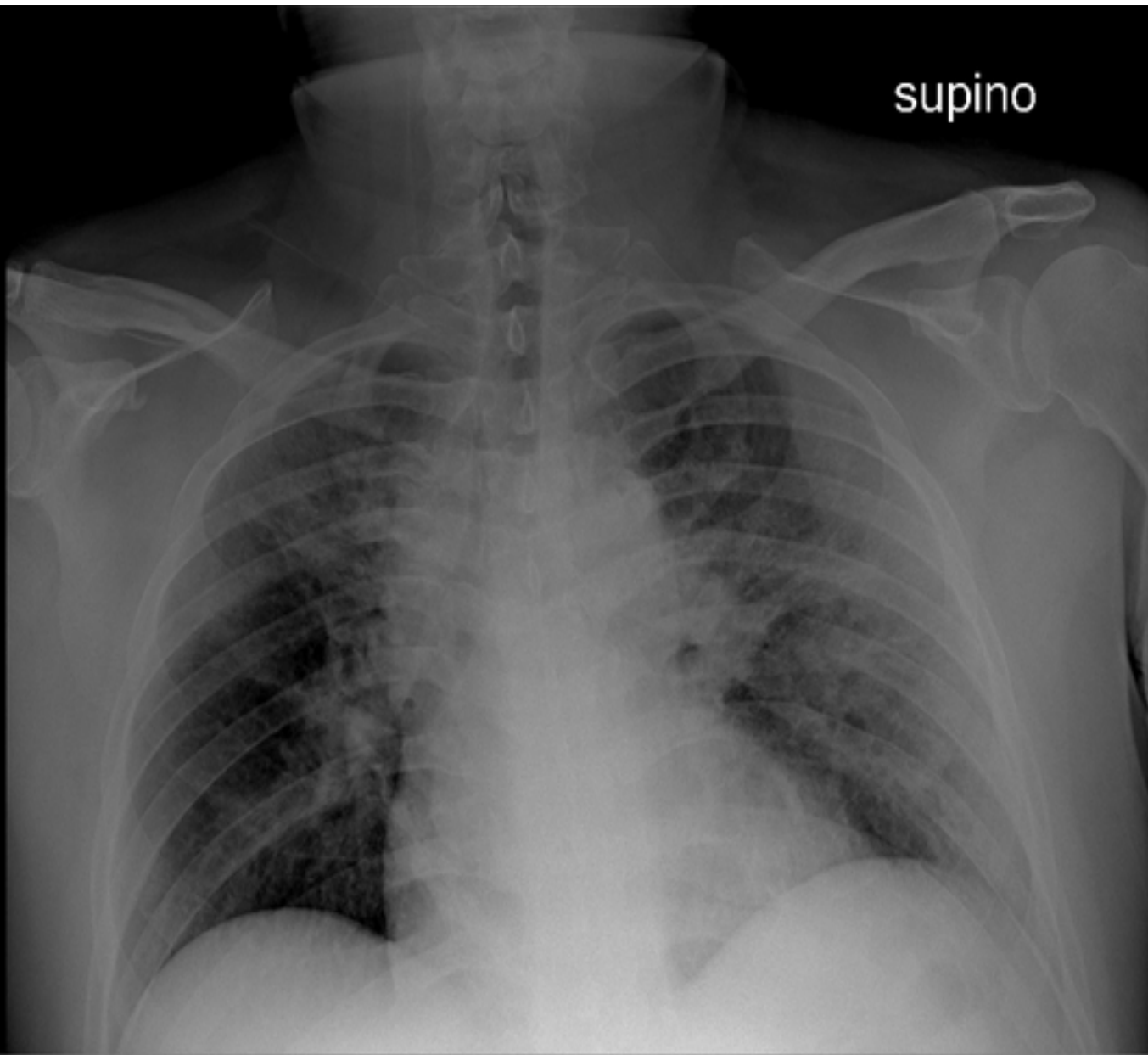
telray
X-Frame OR

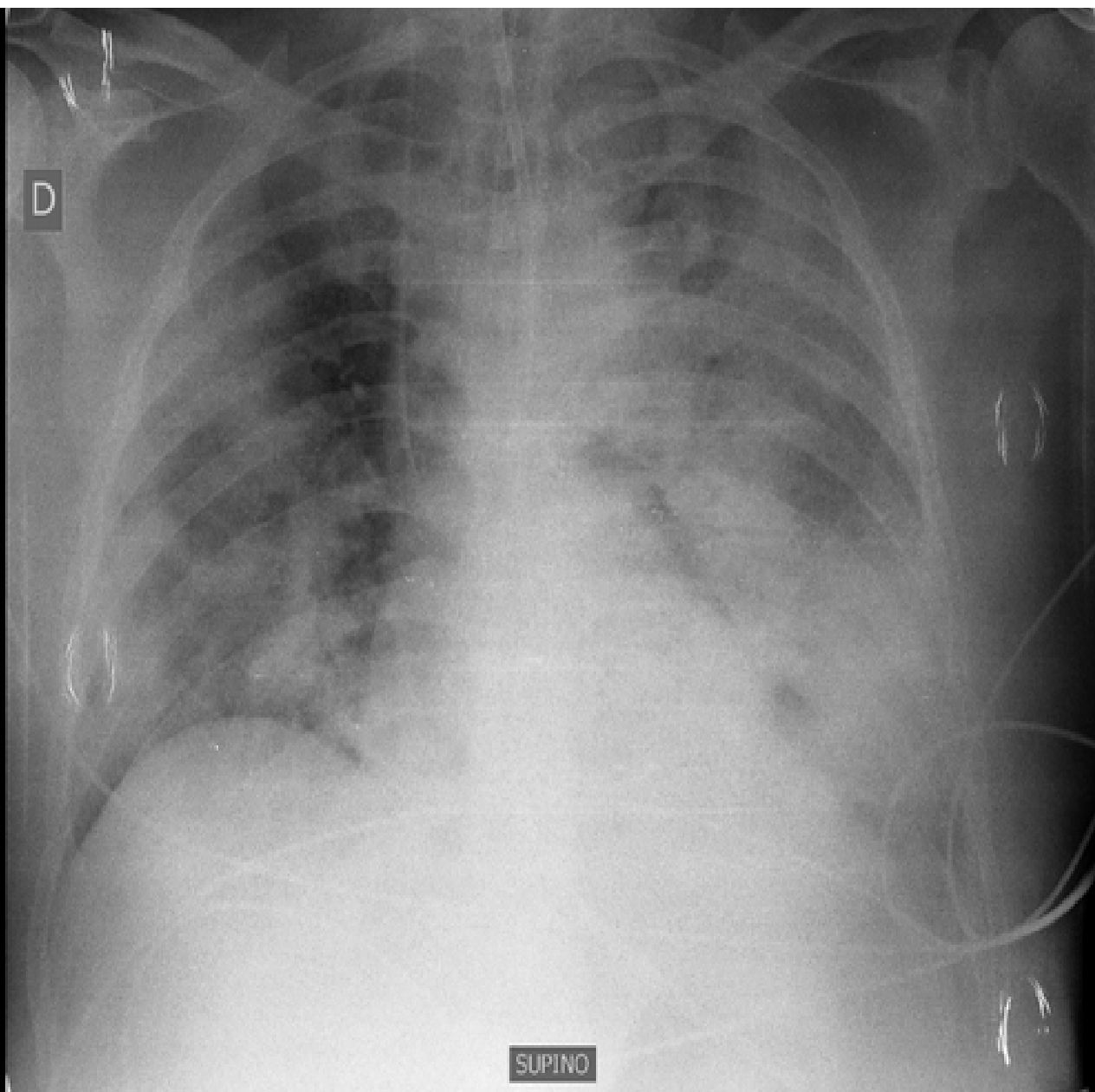
CVS
03/05/2021 10:46:08
P.O. JEBOLD

L: 28993.0
W: 3185.0
[43%]
CAL
1.1



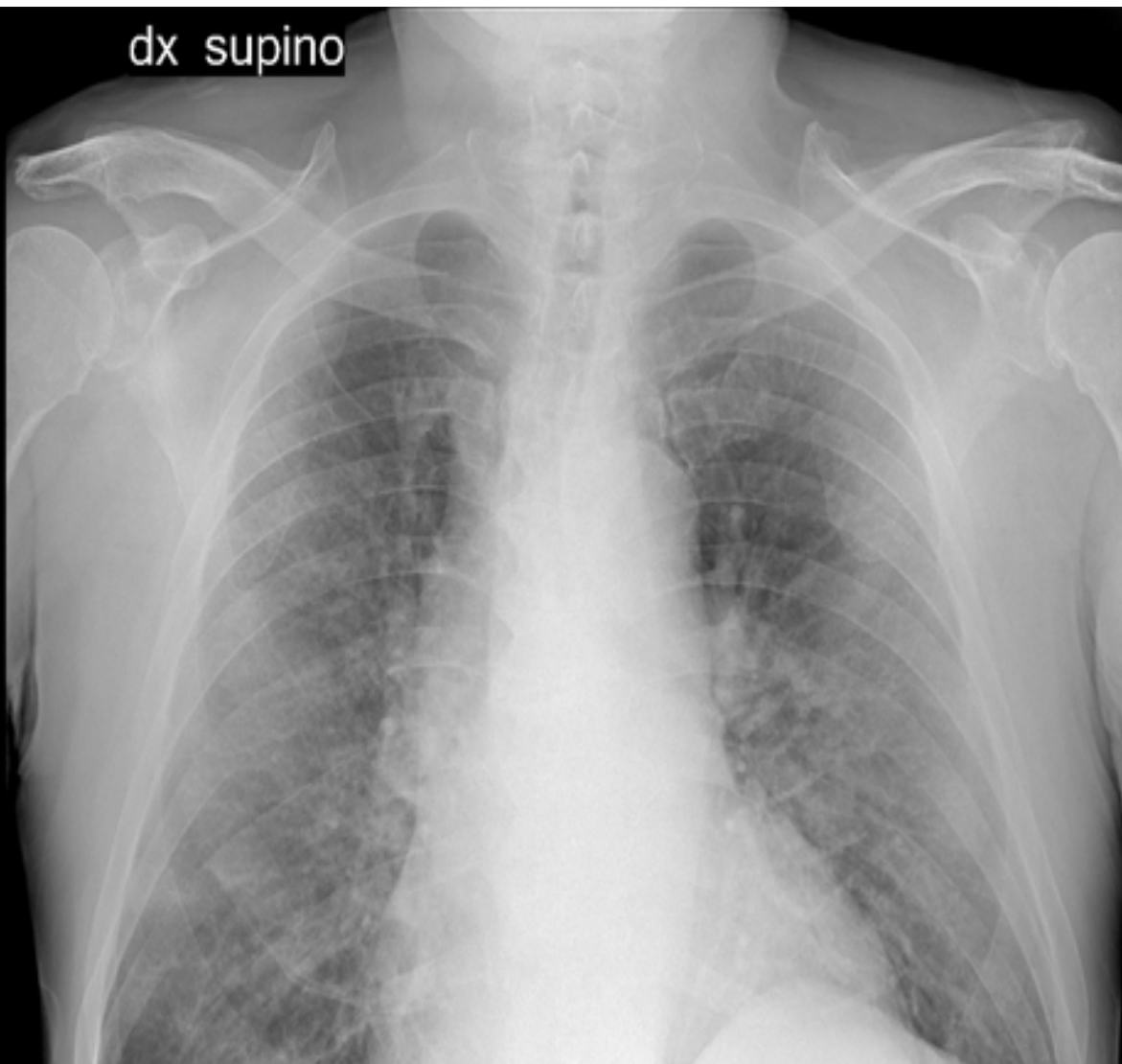
supino





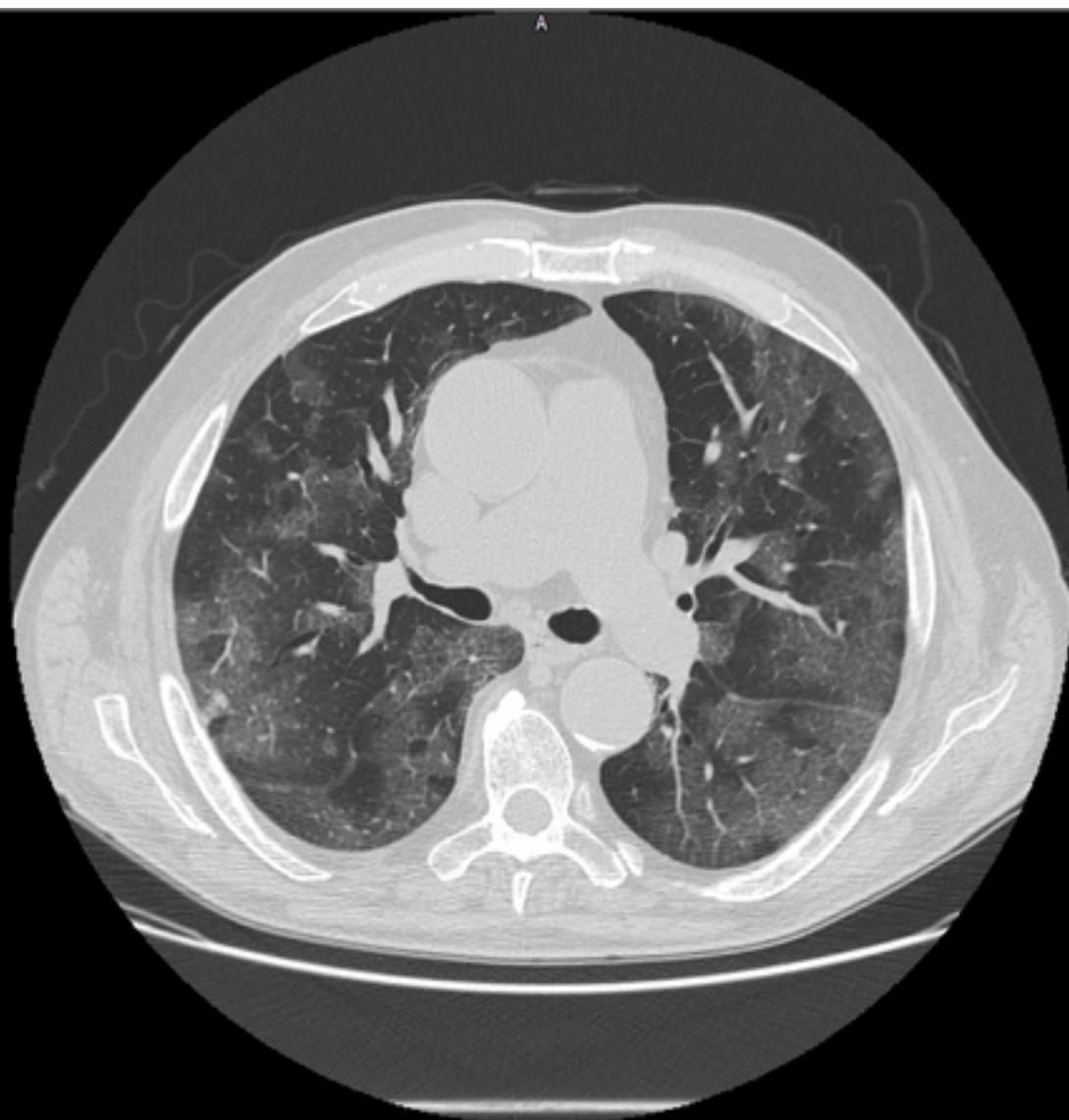
7452

dx supino

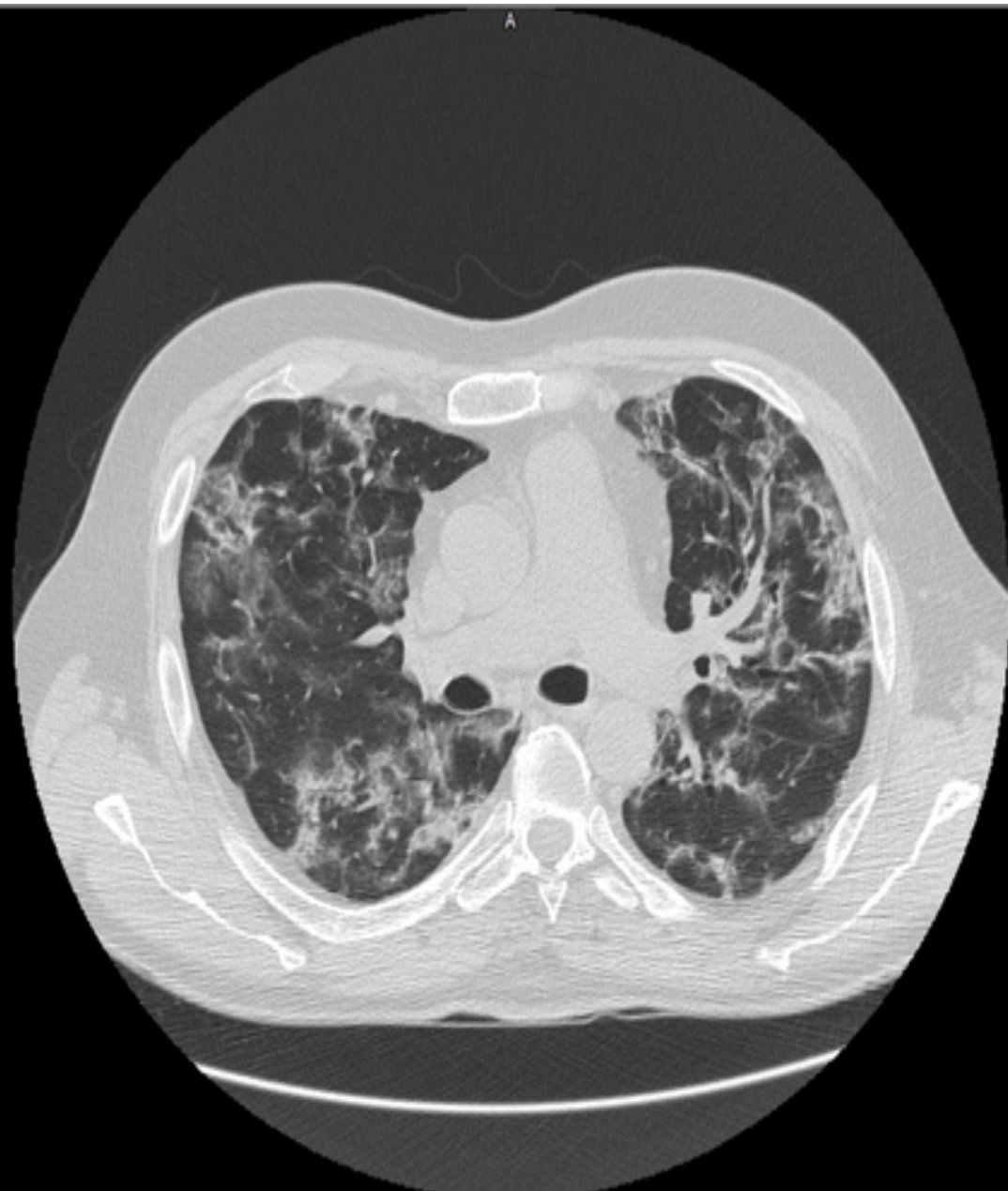


RX TO





P: 120 kV
C: 417 mA
AP: 18 mAs
T: 1.25 mm
S: -122.5 mm



KVP: 120 kV
TC: 417 mA
EXP: 18 mAs
ST: 1.25 mm
SL: -34.75 mm

Figura 1.3. Casi attualmente positivi, per giorno

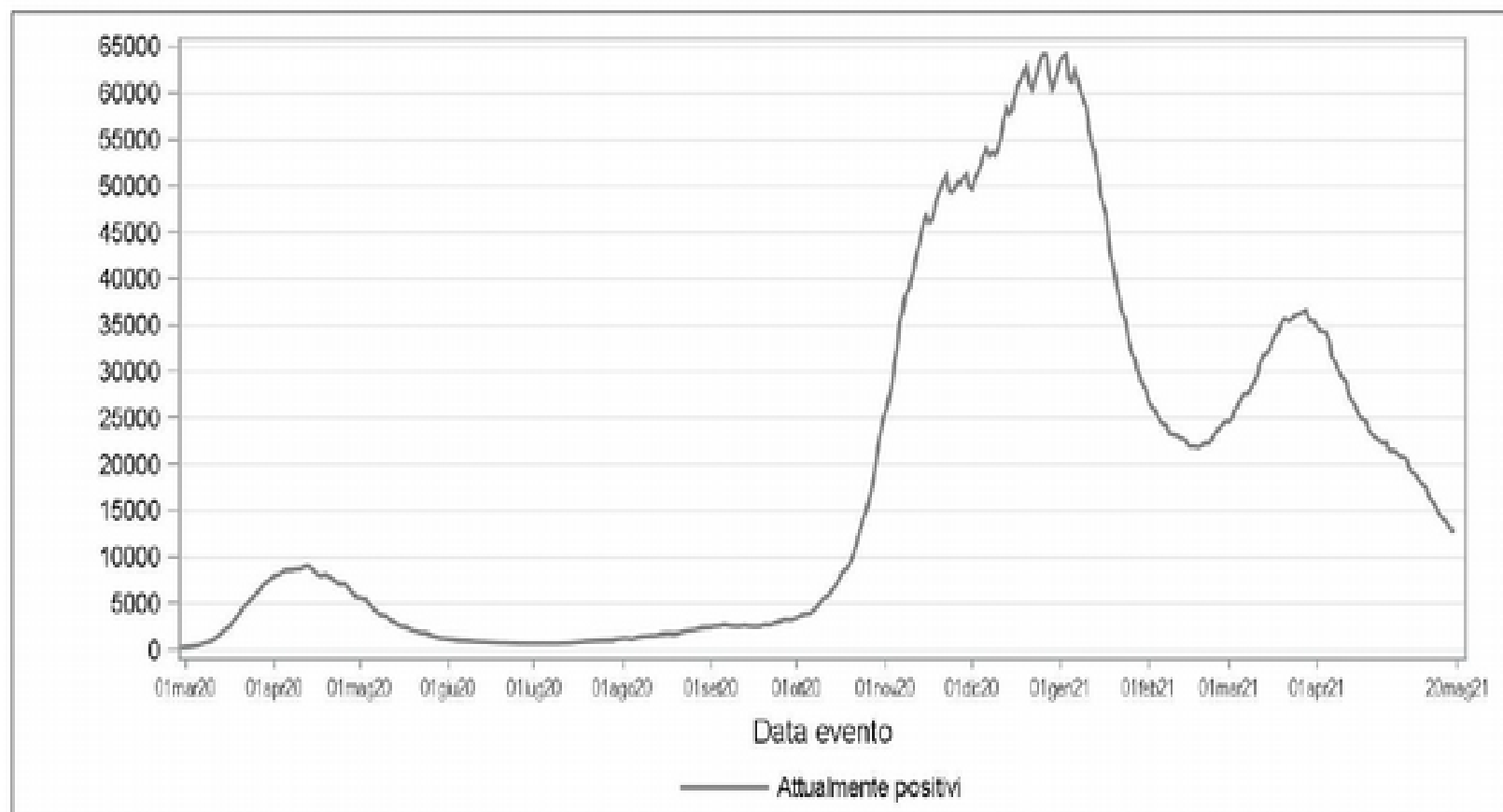


Figura 1.2. Casi positivi: frequenza giornaliera eventi (media mobile a 7 giorni)

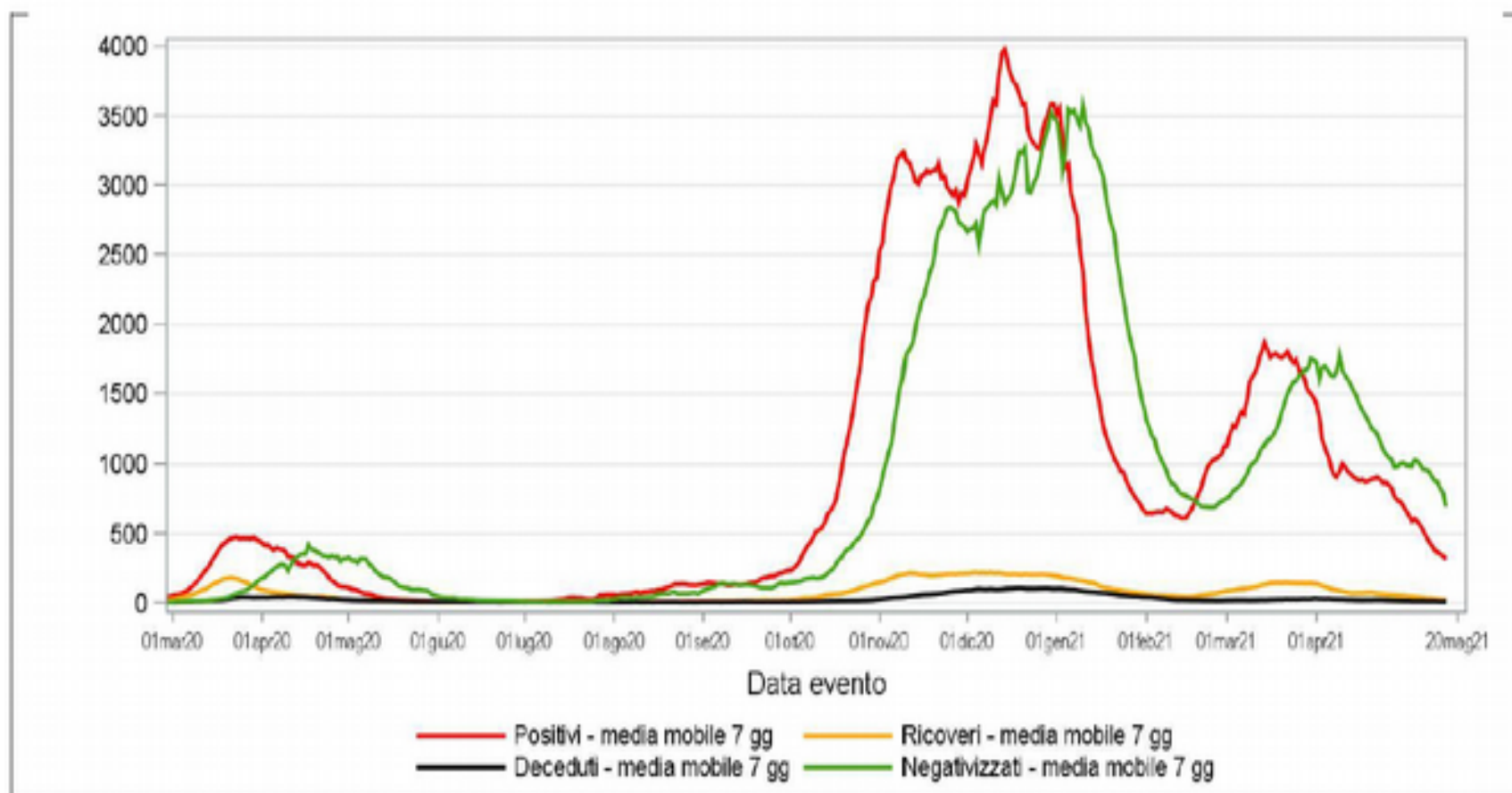


Figura 1.4. Età mediana dei nuovi casi positivi, per giorno

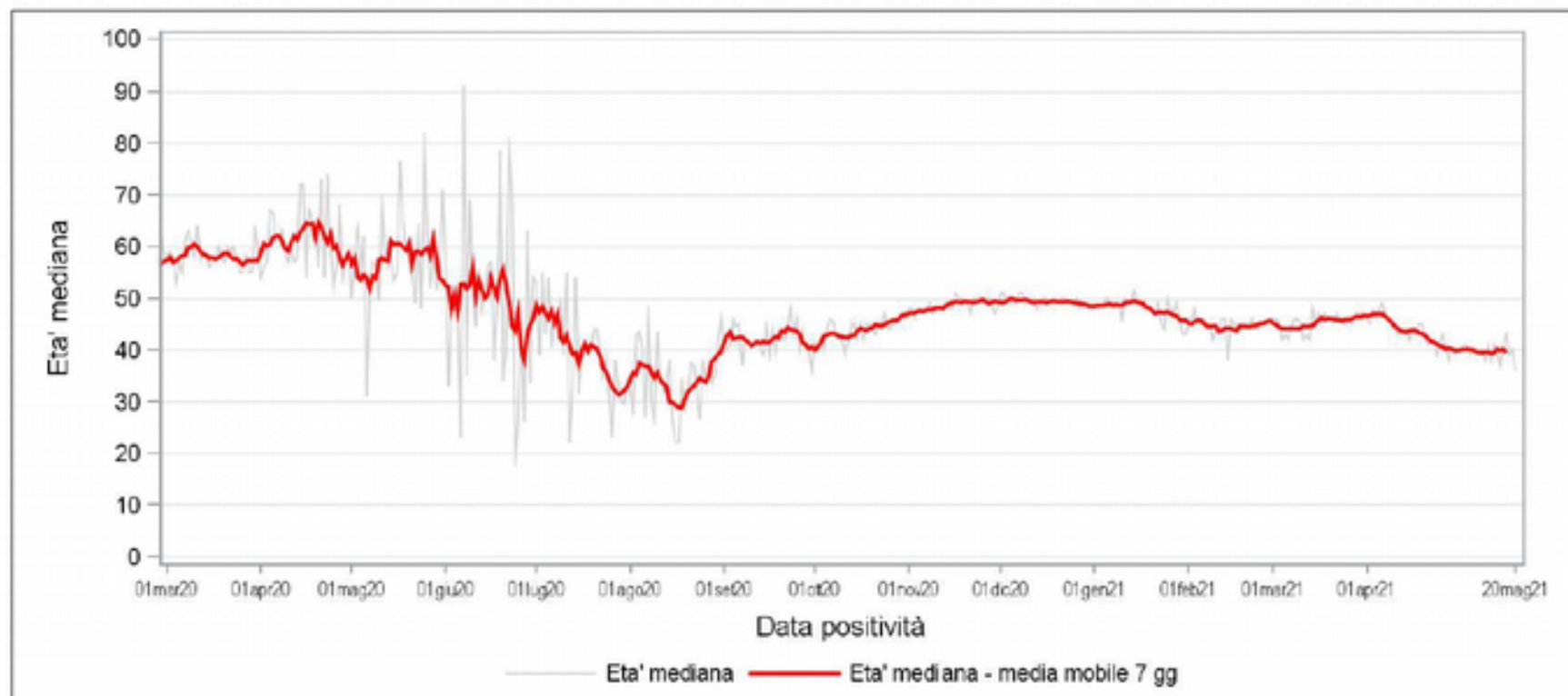


Figura 1.6. Tasso nuove infezioni da COVID-19 per 100.000, Veneto

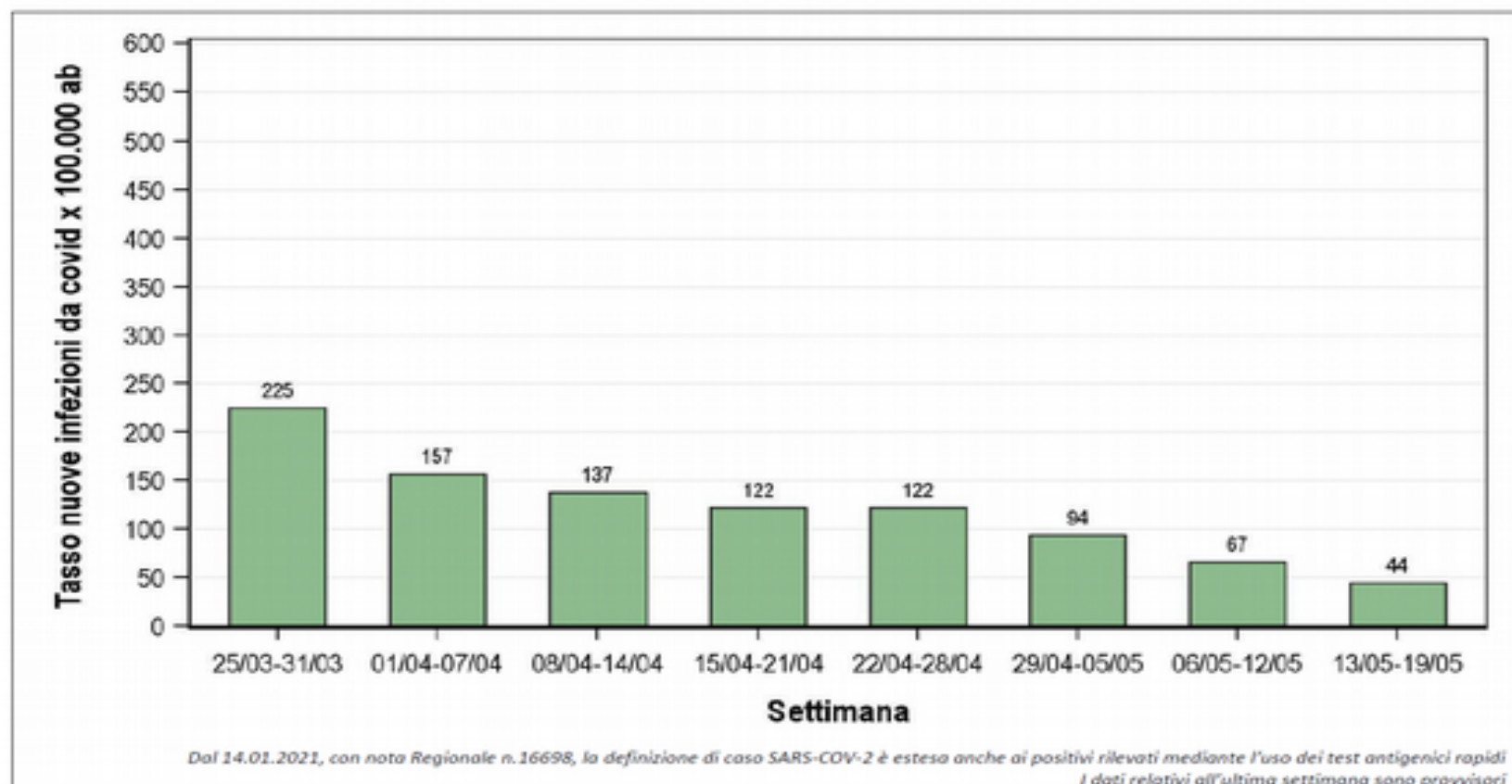


Figura 1.7. Tasso nuove infezioni da COVID-19 per 100.000 per classi d'età, Veneto

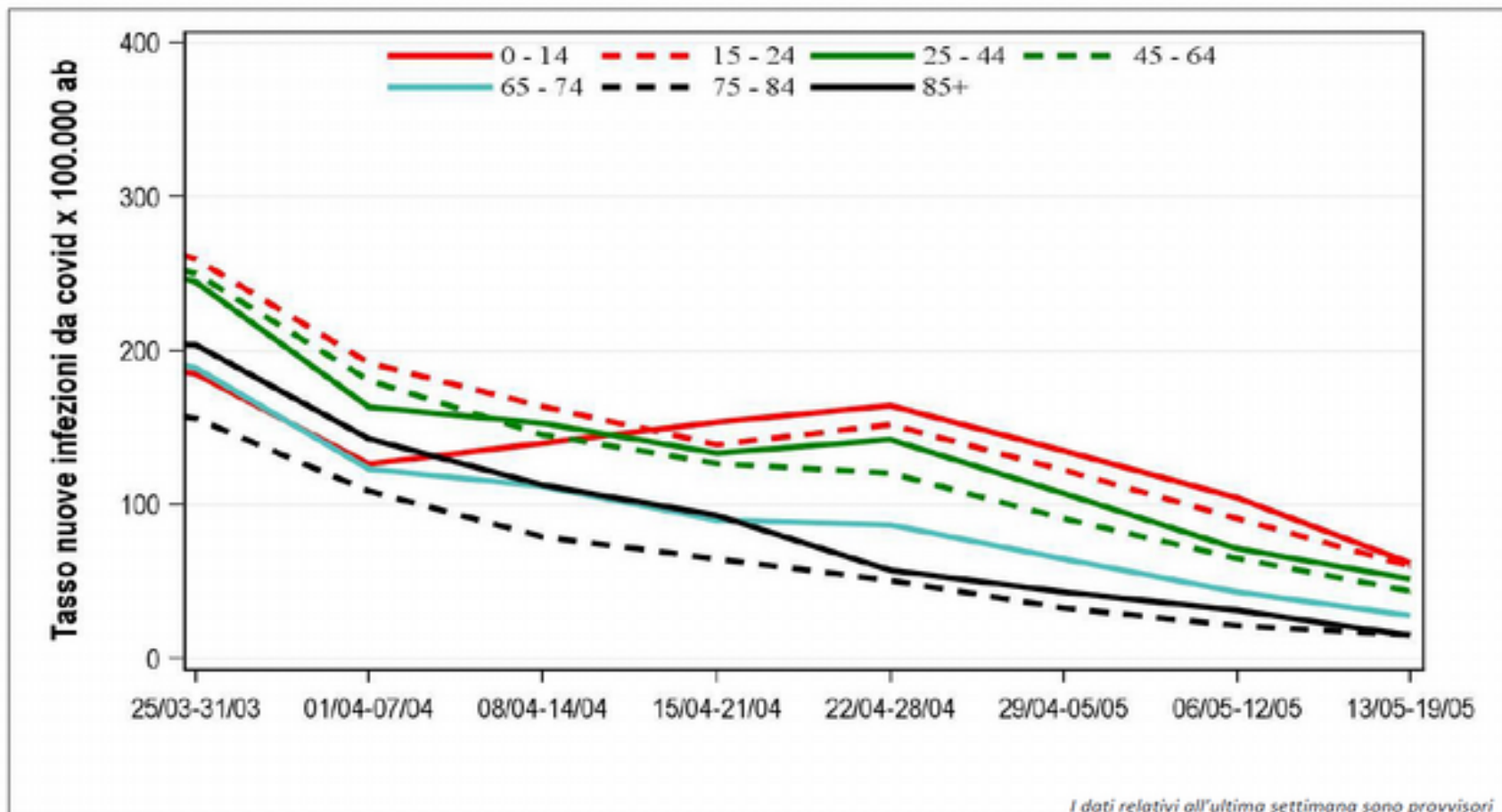


Figura 1.5. Numero di nuovi casi positivi per classe di età e sesso nell'ultima settimana

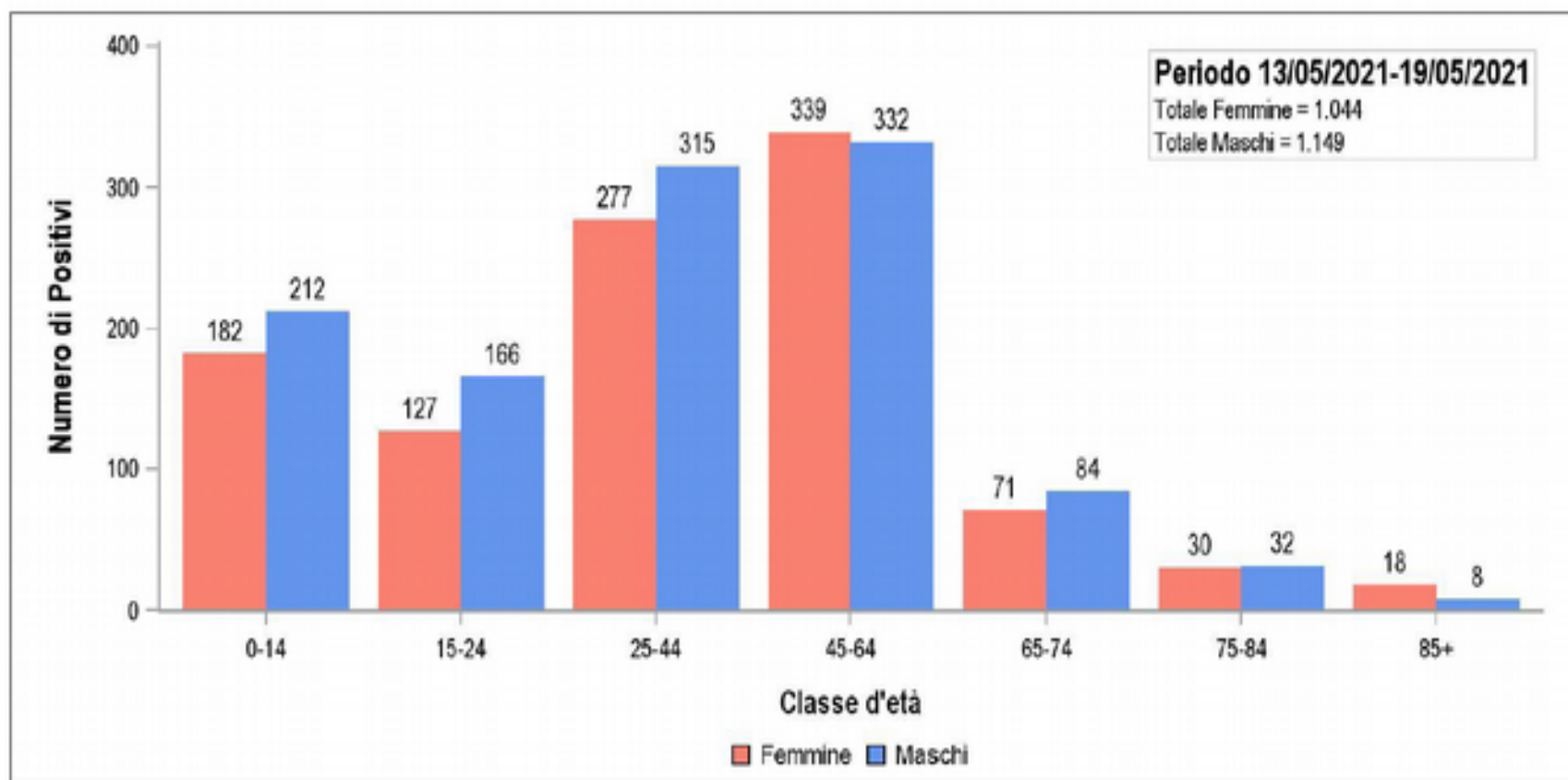


Figura 4.7. Numero di ricoveri per classe di età e sesso nell'ultima settimana

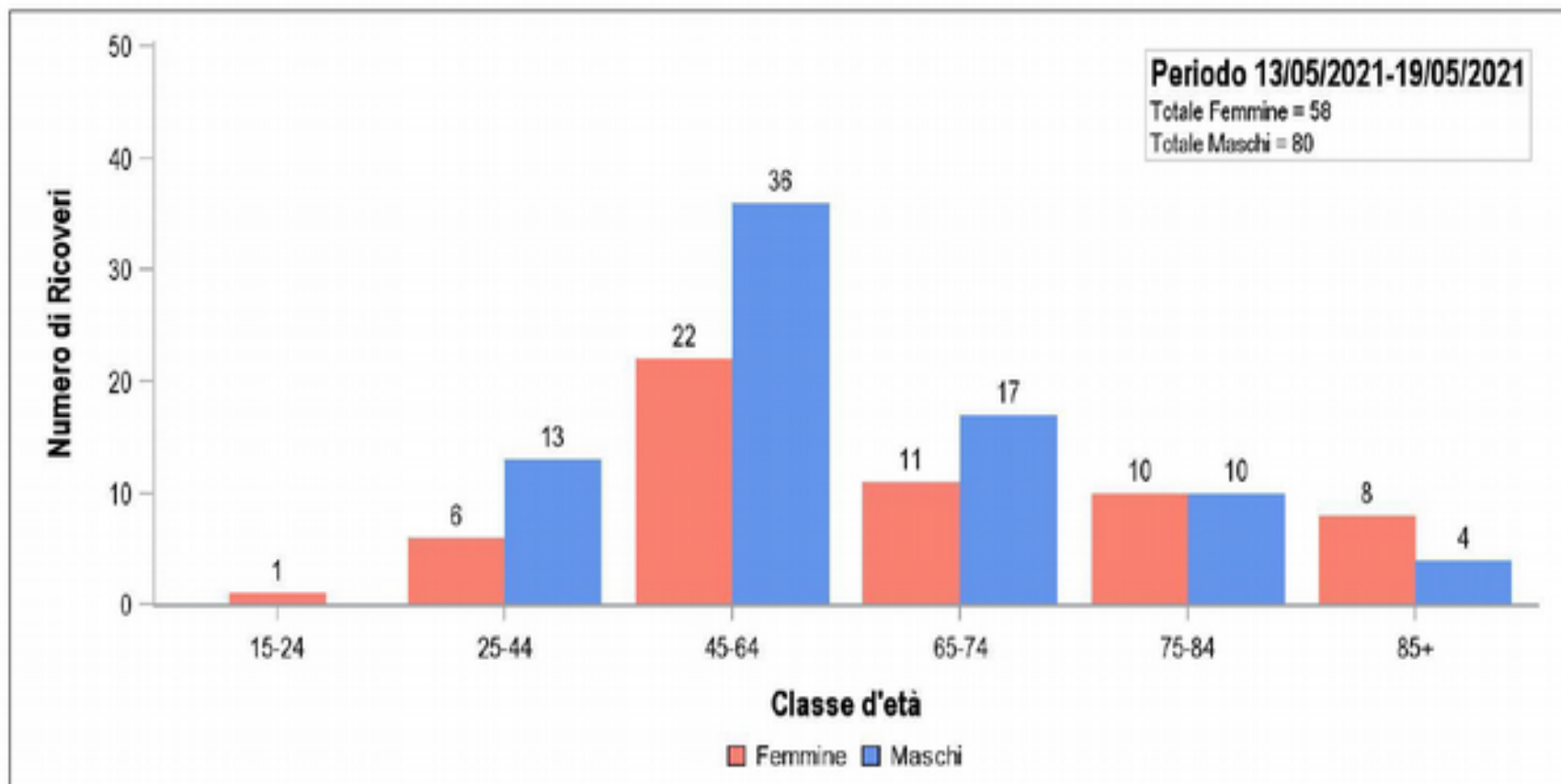
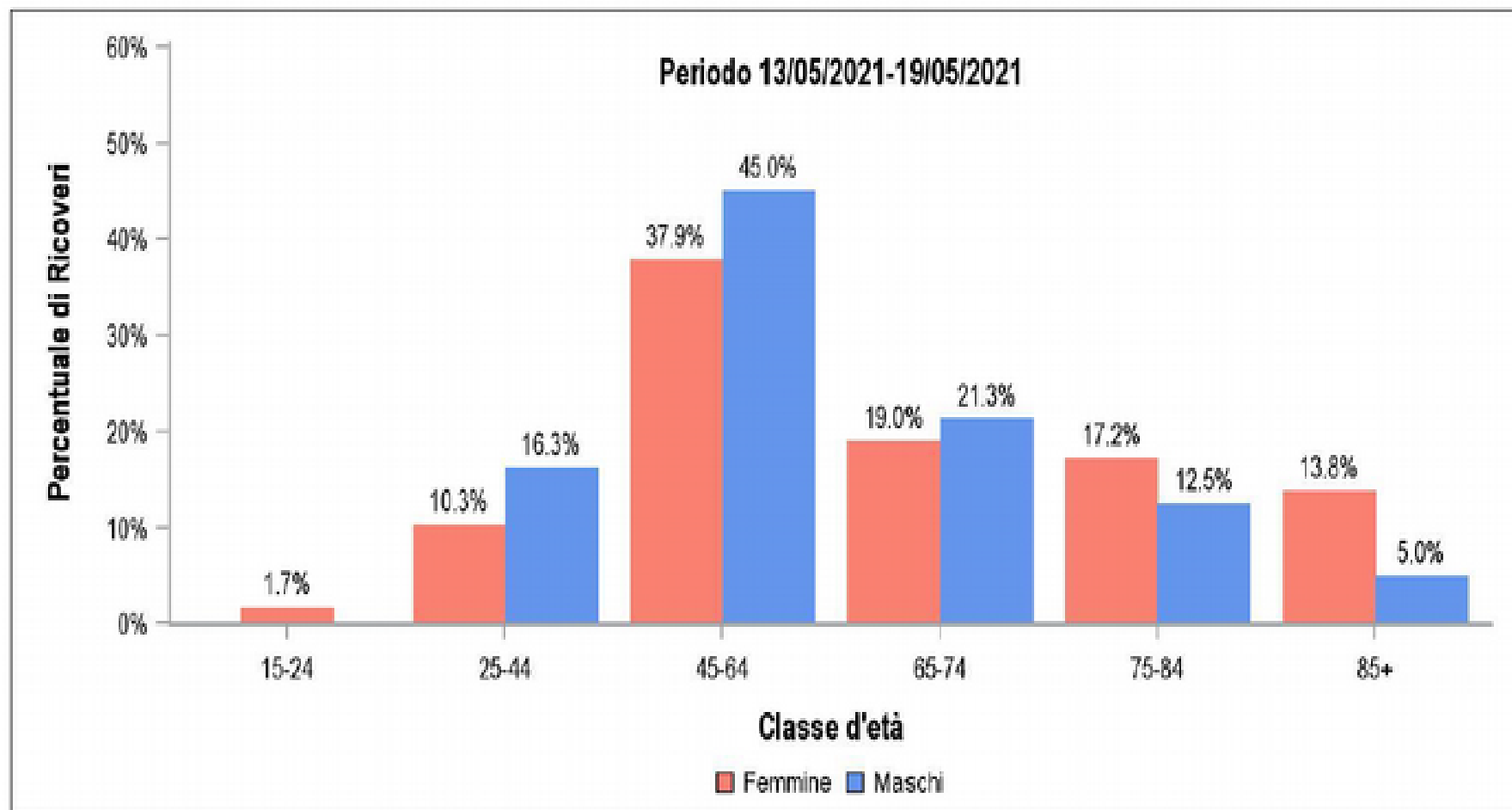
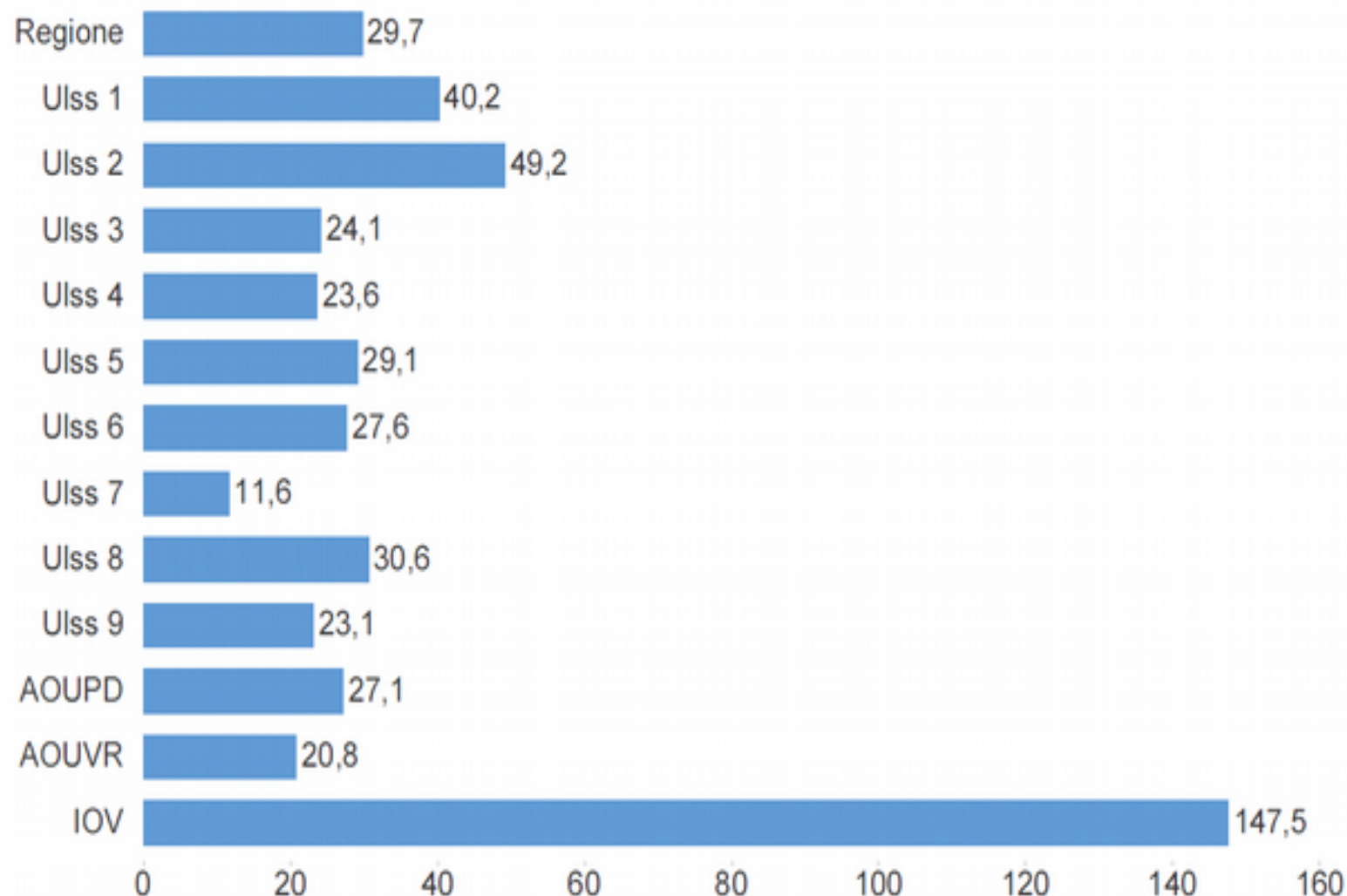


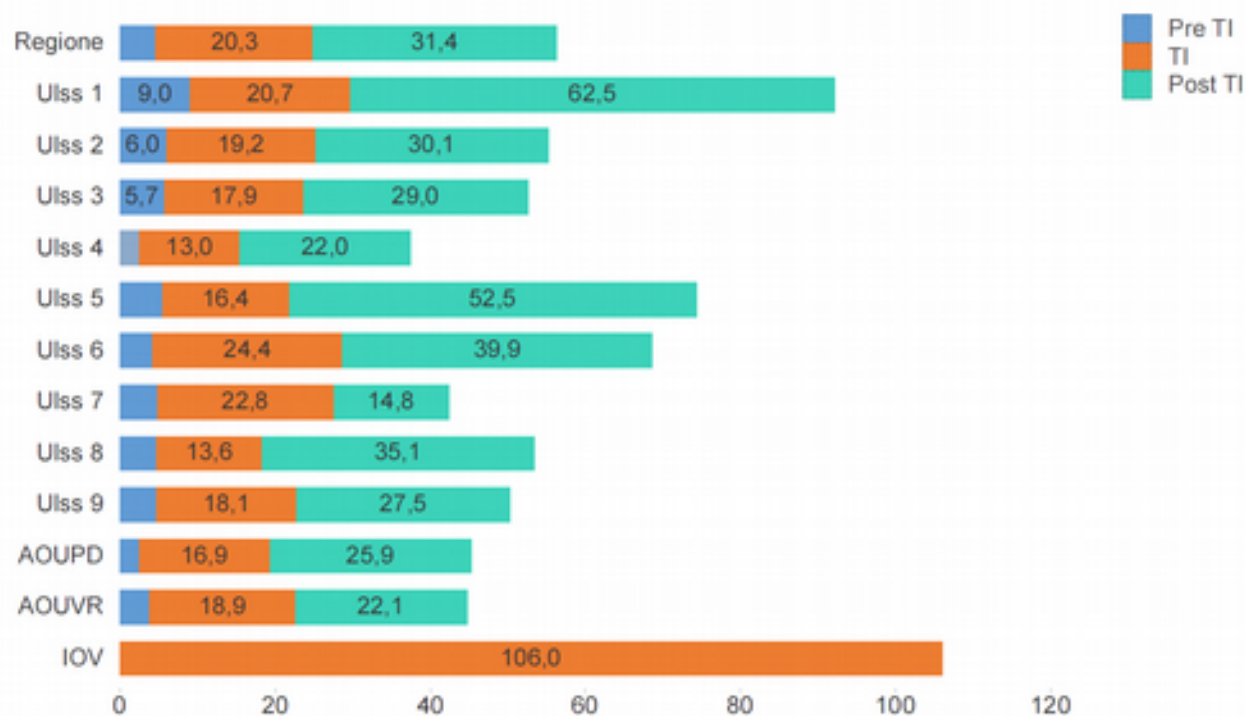
Figura 4.8. Distribuzione percentuale dei ricoveri per classe di età e sesso nell'ultima settimana



Degenza media ricoveri senza trasferimento in terapia intensiva – ultimi 7 giorni



Degenza media ricoveri con trasferimento in terapia intensiva-ultimi 7 giorni



Dati aggiornati al 14/05/2021 09.50

Figura 1.9. Deceduti COVID-19 per giorno: totali e ospiti delle case di riposo (CDR)

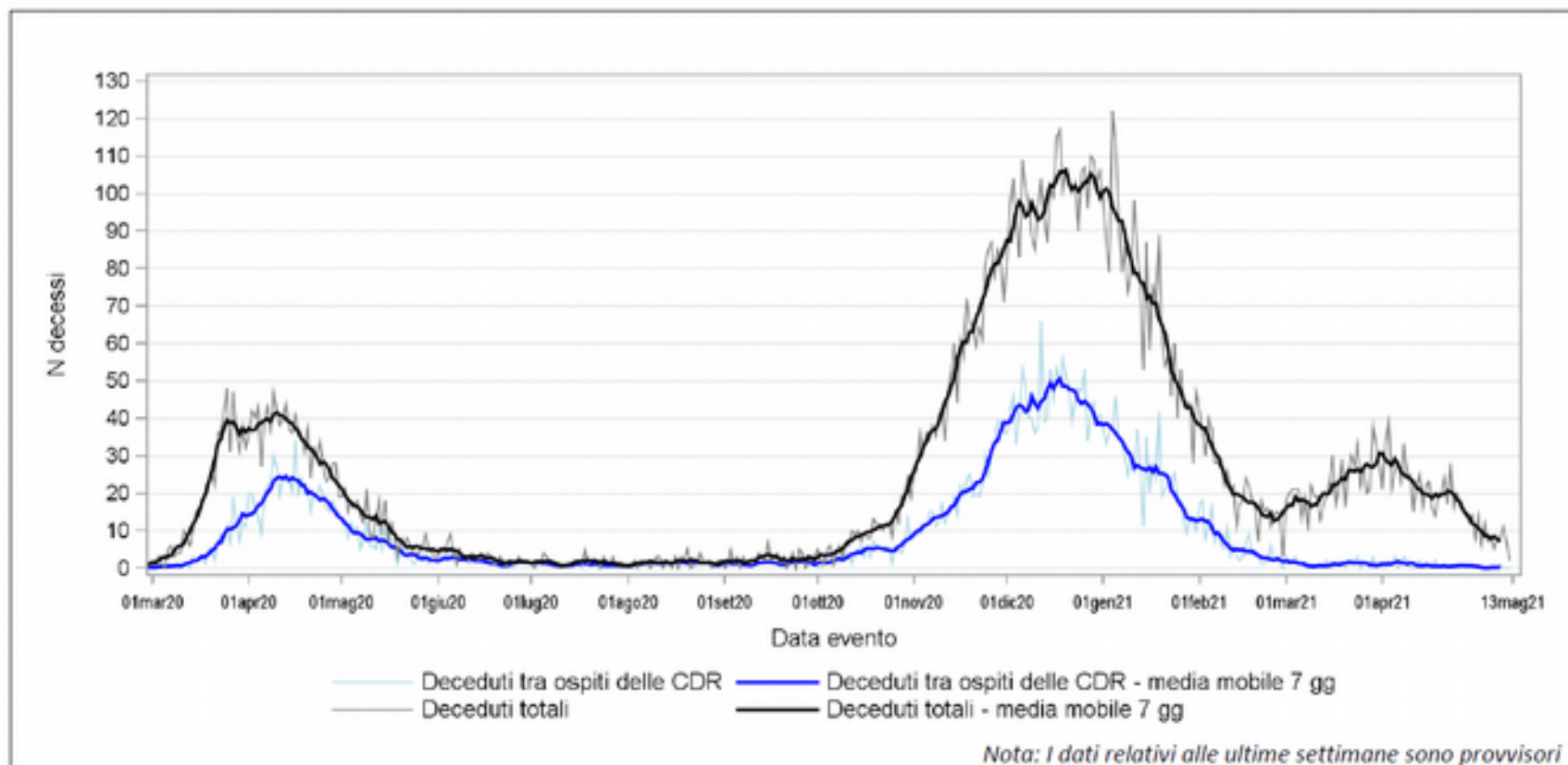


Tabella 3.1. Confronto tra il numero totale dei decessi del 2020-2021 e la media degli anni 2017-2019 per periodo di calendario

	Periodo	Media decessi 2017-2019	Decessi 2020-2021	Variazione %
2020	Gennaio	5.159	4.730	-8%
	Febbraio	4.453	4.294	-4%
	Marzo	4.379	5.367	22%
	Aprile	3.930	5.142	31%
	Maggio	3.883	4.072	5%
	Giugno	3.690	3.756	2%
	Luglio	3.678	3.886	6%
	Agosto	3.865	4.066	5%
	Settembre	3.659	3.871	6%
	Ottobre	4.107	4.580	11%
	Novembre	4.054	5.923	46%
	Dicembre	4.337	7.480	72%
2021	Gennaio	5.159	6.533	27%
	Febbraio	4.453	4.341	-3%
	Marzo	4.379	4.808	10%
	Aprile	3.930	4.310	10%

Figura 3.2. Variazione percentuale dei decessi del 2020-2021 rispetto alla media negli anni 2017-2019, per periodo di calendario e classe di età

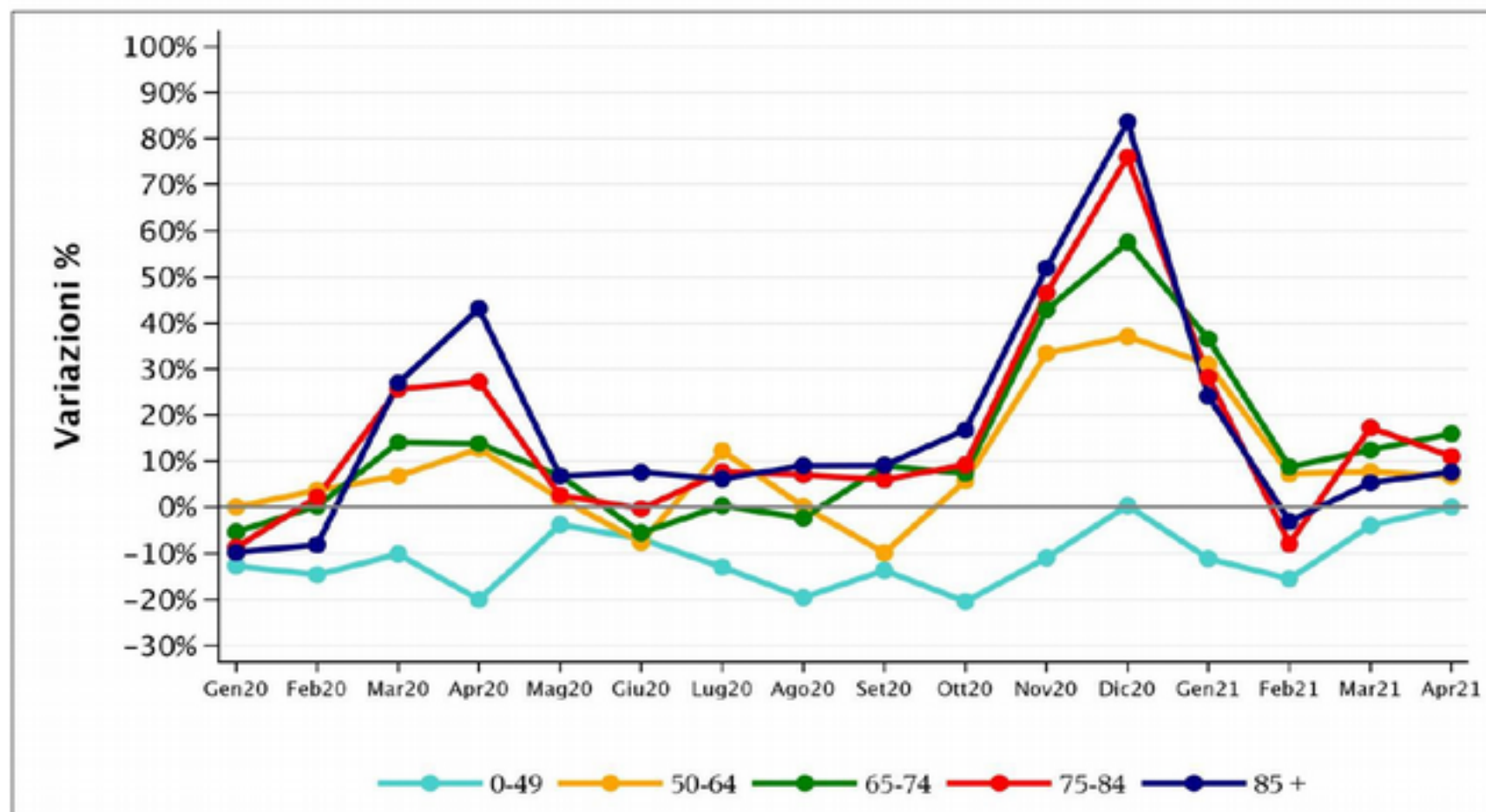
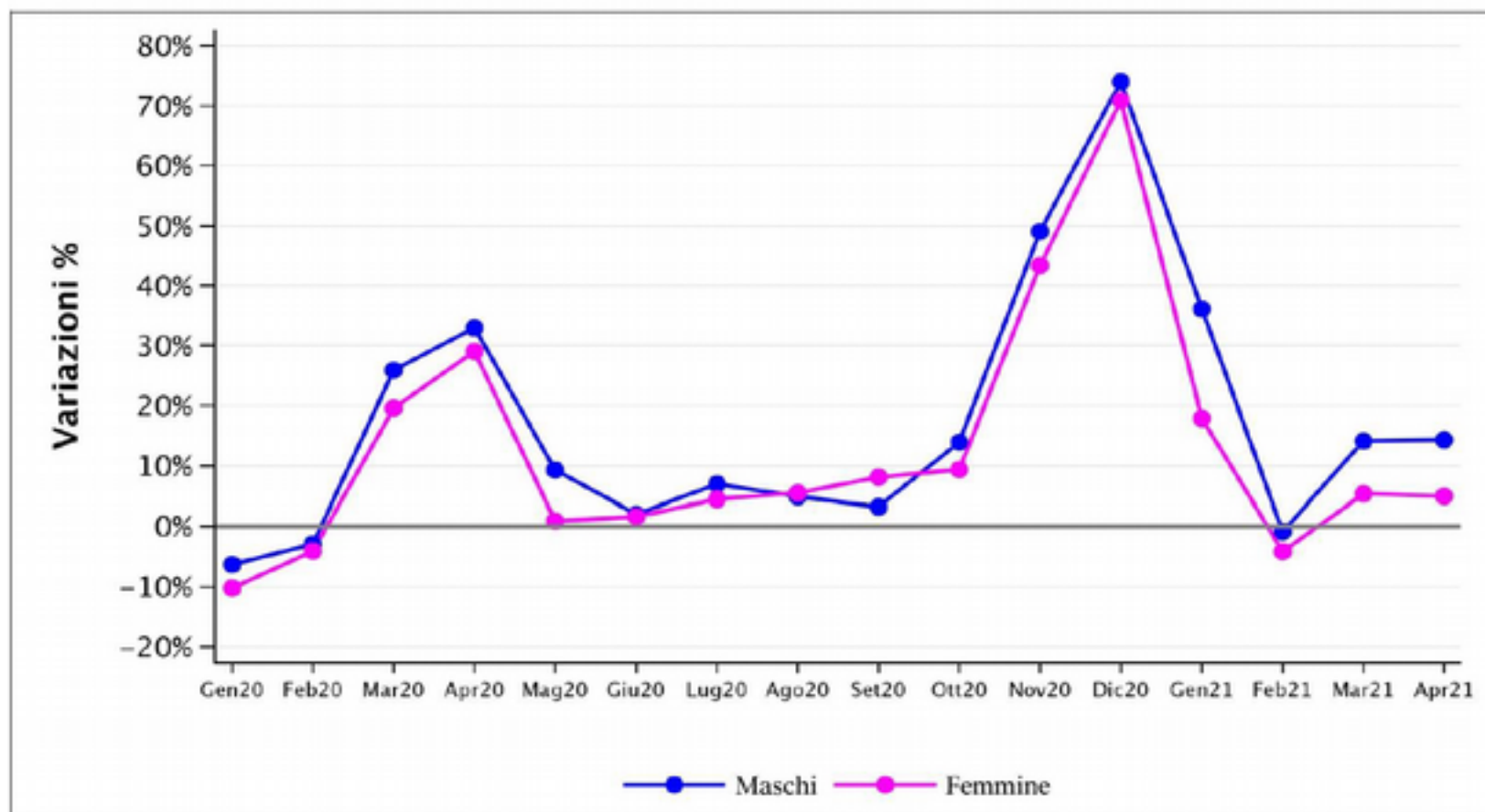


Figura 3.1. Variazione percentuale dei decessi del 2020-2021 rispetto alla media negli anni 2017-2019, per periodo di calendario e sesso

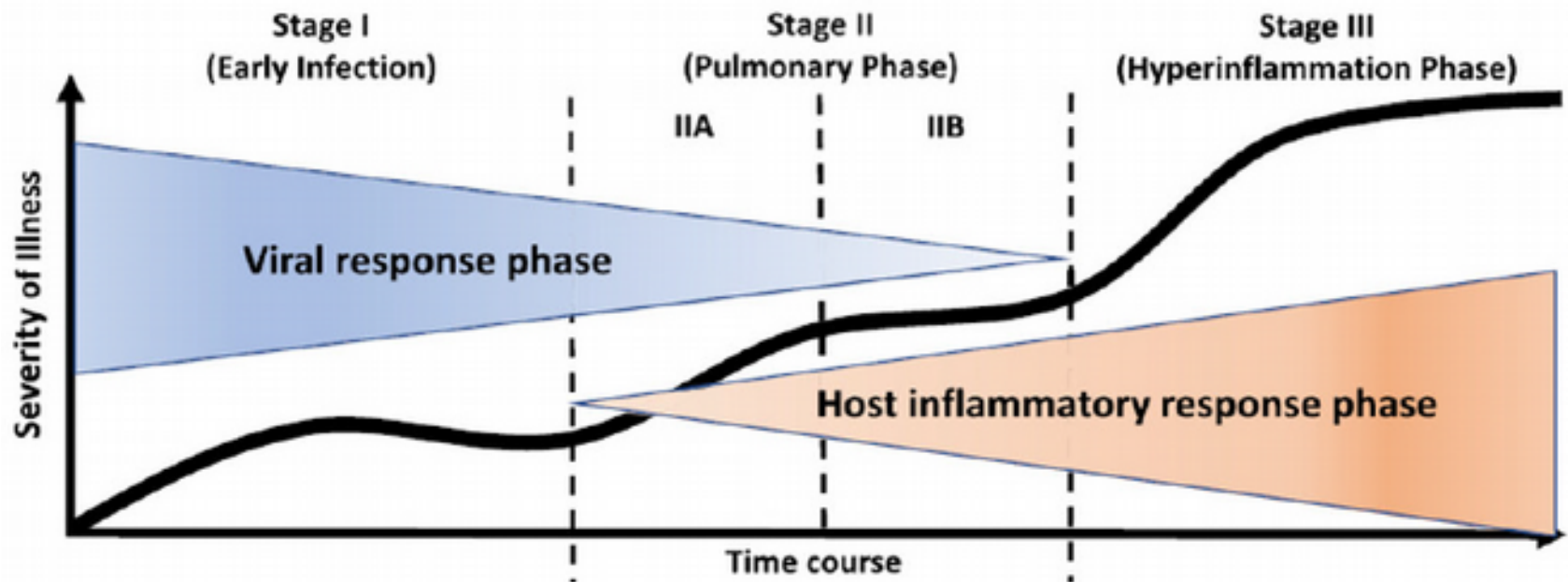


Nelle analisi per Azienda ULSS, l'incremento maggiore nei mesi di marzo ed aprile si è registrato nella Scaligera (+42%); nei mesi di novembre, dicembre e gennaio 2021 le aziende che hanno riscontrato il maggior aumento di mortalità sono la Serenissima (+51%), la Berica (+50%) e la Scaligera (+63%). Considerando l'intero periodo, l'aumento della mortalità è particolarmente marcato nell'ULSS Scaligera (+21%), nella Pedemontana (+17%), e nella Serenissima (+18%).

Tabella 3.2. Confronto tra il numero totale dei decessi del 2020-2021 e la media degli anni 2017-2019 per periodo di calendario e Azienda ULSS di residenza

	Gennaio '20 – Aprile '21*			Marzo '20 – Aprile '20			Novembre '20 – Gennaio '21		
	Media 2017-19	Decessi 2020-21	Variaz. %	Media 2017-19	Decessi 2020	Variaz. %	Media 2017-19	Decessi 2020-21	Variaz. %
ULSS 1 - Dolomiti	3.401	3.705	9%	429	496	16%	688	988	44%
ULSS 2 - Marca TV	11.022	12.642	15%	1.388	1.821	31%	2.238	3.334	49%
ULSS 3 - Serenissima	9.131	10.780	18%	1.128	1.428	27%	1.886	2.848	51%
ULSS 4 - V. Orientale	3.206	3.477	8%	402	456	13%	634	833	31%
ULSS 5 - Polesana	4.112	4.579	11%	533	645	21%	826	1.123	36%
ULSS 6 - Euganea	12.126	13.604	12%	1.546	1.818	18%	2.486	3.340	34%
ULSS 7 - Pedemontana	4.709	5.492	17%	581	772	33%	992	1.443	45%
ULSS 8 - Berica	6.258	7.053	13%	790	916	16%	1.307	1.961	50%
ULSS 9 - Scaligera	11.978	14.484	21%	1.511	2.153	42%	2.490	4.048	63%
Regione Veneto	65.942	75.816	15%	8.308	10.505	26%	13.548	19.918	47%

*i dati di Aprile '21 sono riferiti alle prime tre settimane del mese



Mod. da Siddiqi HK and Mehra MR. J Heart Lung Transplant. 2020

Il decorso clinico del COVID-19 si articola in 3 distinte fasi:

1. una fase iniziale durante la quale il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite. Tale fase si caratterizza clinicamente per la presenza dei classici sintomi simil influenzali (malessere generale, febbre, tosse secca, ecc.). I casi in cui l'infezione si risolve in questo stadio hanno un decorso assolutamente benigno.
2. La malattia può poi evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata, ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia (fase IIA), ma che può successivamente sfociare verso una progressiva instabilità clinica (fase IIB).

3. Tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio che associato ad altri fattori quali l'immobilità, l'iperreattività piastrinica, e un possibile effetto trombogeno diretto del virus, possono rappresentare un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARD grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata

un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α) e coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia, ecc. Tale quadro, sia sul piano clinico che dal punto di vista ematochimico è simile a quello della linfocitopenia emofagocitica (quadro clinico raro spesso scatenato da una infezione virale).

In particolare, complicanze trombotiche microvascolari e macrovascolari, inclusi tromboembolismi venosi (VTE) e arteriosi, sono manifestazioni comuni della malattia COVID19, con una incidenza globale del 17% (95%CI 13.4-20.9) per i tromboembolismi venosi, con un marcato aumento nei soggetti ricoverati in terapia intensiva (28% vs7%) (*Jimenez D et al 2021*).

Mentre le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze. Le EBPM o le eparine non frazionate, sfruttando le loro proprietà anticoagulanti e non solo, possono avere un ruolo nelle varie fasi della malattia.

**LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI DA UTILIZZARE I
N AMBITO OSPEDALIERO**

Farmaco		Note
Desametasone		Standard di cura in soggetti che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica)
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio profilattico		Uso raccomandato, in assenza di controindicazioni specifiche, nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità.
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto		Uso da considerare nei casi gravi di COVID-19 (classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia) valutando il rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente.
Remdesivir		Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni
Terapie immunomodulanti (anti-JAK, anti-IL1, anti-IL6)		Non raccomandato nella pratica clinica*
Idrossiclorochina/cloroquina +/- antibiotico-terapia		Non raccomandato nella pratica clinica**
Lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir		Non raccomandato nella pratica clinica***
Uso routinario di antibiotici		Non raccomandato

Legenda: verde = standard di cura; giallo = utilizzabile in casi selezionati; rosso= non raccomandato nella pratica clinica

** l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici*

*** l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici sul territorio*

**** Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.*

Desametasone

L'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura nei pazienti ricoverati per COVID grave che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica).

Sulla base di una metanalisi degli studi disponibili ed in particolare dei dati provenienti da importanti studi randomizzati (quali RECOVERY e SOLIDARITY) è l'**unico trattamento** farmacologico che ha dimostrato un beneficio in termini di **riduzione della mortalità**. EMA, in data 18 settembre 2020, a conclusione di una procedura di *referall*, ha approvato l'utilizzo del desametasone nel trattamento di soggetti, adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età e con un peso di almeno 40 kg) affetti da COVID-19 che necessitano di ossigenoterapia supplementare (sia ossigenoterapia standard sia in ventilazione meccanica). Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole, suggerendo un effetto complessivo di classe.

Eparine

Uso a dosaggio profilattico (in accordo alle rispettive indicazioni registrate)

L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG in assenza di controindicazioni. Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia a pazienti ricoverati, sia a pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA. Tale uso può essere considerato uno standard di cura.

Uso a dosi intermedie/alte

L'uso a dosi intermedie/terapeutiche nei casi gravi di COVID-19, classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, può essere considerato valutando il rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente. In particolare, livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC ≥ 4 , della ferritina elevata (> 1000 mcg/L) o un BMI elevato (>30) sembrano essere elementi identificativi di condizioni nella quali l'utilizzo di dosi intermedie/elevate correla con il beneficio clinico anche se non esistono prove da RCT.

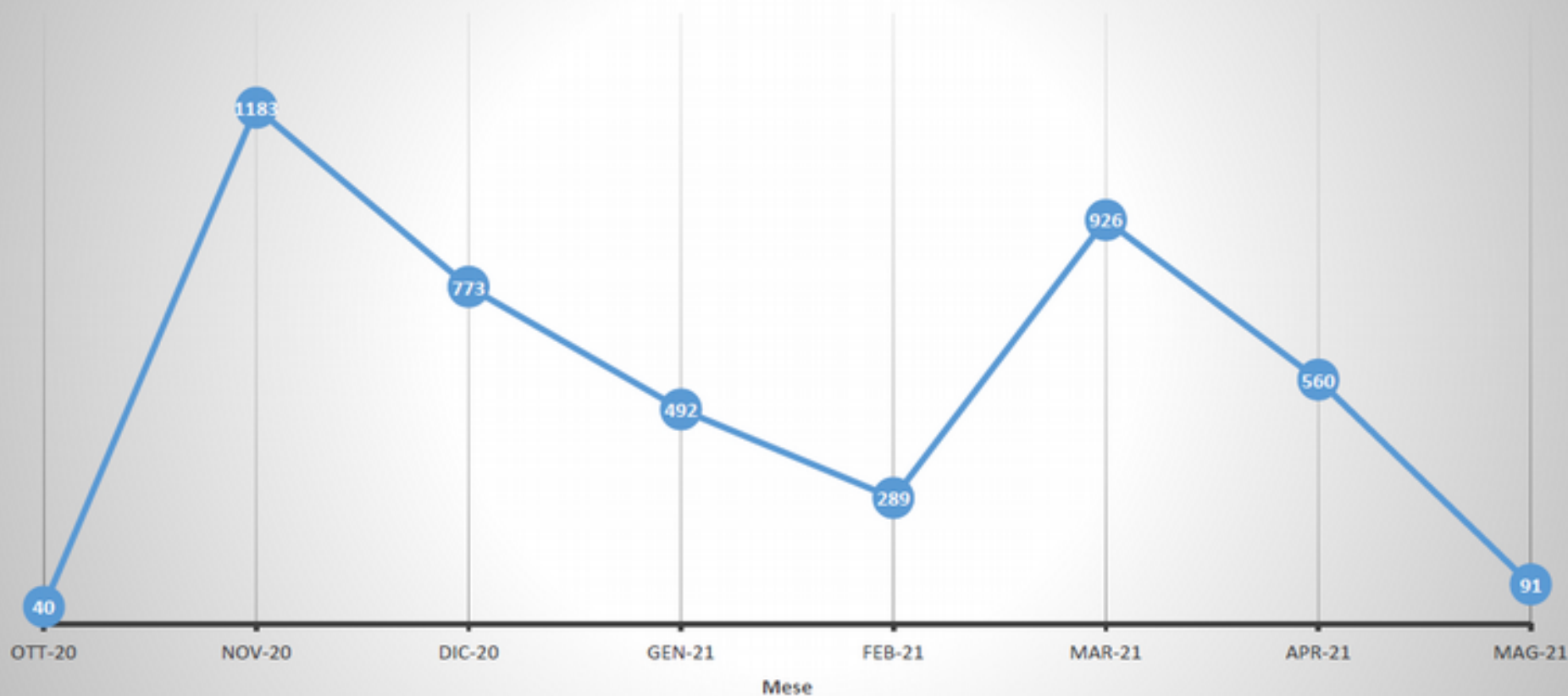
Remdesivir

Il remdesivir è un farmaco antivirale approvato con autorizzazione condizionata da EMA (*conditional approval*) per il trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare. Remdesivir non può essere considerato uno standard di cura consolidato in quanto i dati attualmente disponibili non sono concordanti e complessivamente non dimostrano un chiaro beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica.

Fin dall'inizio AIFA, tramite il registro di monitoraggio, ha concesso **la rimborsabilità al remdesivir esclusivamente per i soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.**

Trend prescrizioni mensili Remdesivir

Remdesivir: N. Tratt avviati Regione Veneto



FONTE: Registri di monitoraggio AIFA, ultimo aggiornamento al 21.05.2021. Registro attivo dal 29.10.2020.

Pazienti trattati con Remdesivir negli ultimi 7 giorni (14-20 Maggio) per Azienda Sanitaria

Azienda Sanitaria	N. pazienti trattati ultimi 7 giorni (14/05-20/05) *	Media ultimi 7 giorni n. pazienti ricoverati in area non critica (14/05-20/05) #	% Pazienti trattati sui ricoverati in area non critica (14/05-20/05)	% Pazienti trattati sui ricoverati in area non critica (07/05-13/05)
ULSS 1	0	16	0,00%	0,00%
ULSS 2	11	42	26,01%	12,60%
ULSS 3	14	105	13,39%	8,89%
ULSS 4	5	25	20,00%	24,61%
ULSS 5	0	26	0,00%	0,00%
ULSS 6	0	53	0,00%	0,00%
ULSS 7	0	35	0,00%	8,90%
ULSS 8	1	50	2,01%	8,18%
ULSS 9	0	108	0,00%	3,23%
AOPD	4	45	8,89%	11,75%
AOUIVR	0	48	0,00%	12,83%
Totale Veneto	35	554	6,32%	8,18%

* Da Registri di monitoraggio AIFA.

Da report monitoraggio Covid-19 di Azienda Zero.

Farmaci
senza indicazione
terapeutica nel Covid 19

Antibiotici Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina): https://www.aifa.gov.it/	L'utilizzo routinario di antibiotici non è raccomandato. Oltre ai casi nei quali l'infezione batterica è stata dimostrata da un esame colturale, l'uso di tali farmaci può essere considerato solo se il quadro clinico fa sospettare la presenza di una sovrapposizione batterica. La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare l'utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina. Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.
Idrossiclorochina Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/	L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione. Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.
Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/	L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione. Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.

Anticorpi monoclonali

- Bamlanivimab
- Bamlanivimab ed Entesevimab
- Carisivimab ed Imdevimab
- Sotrovimab (VIR 7831)?

N. Prescrizioni totali per Azienda Sanitari e prescrizioni senza dispensazione

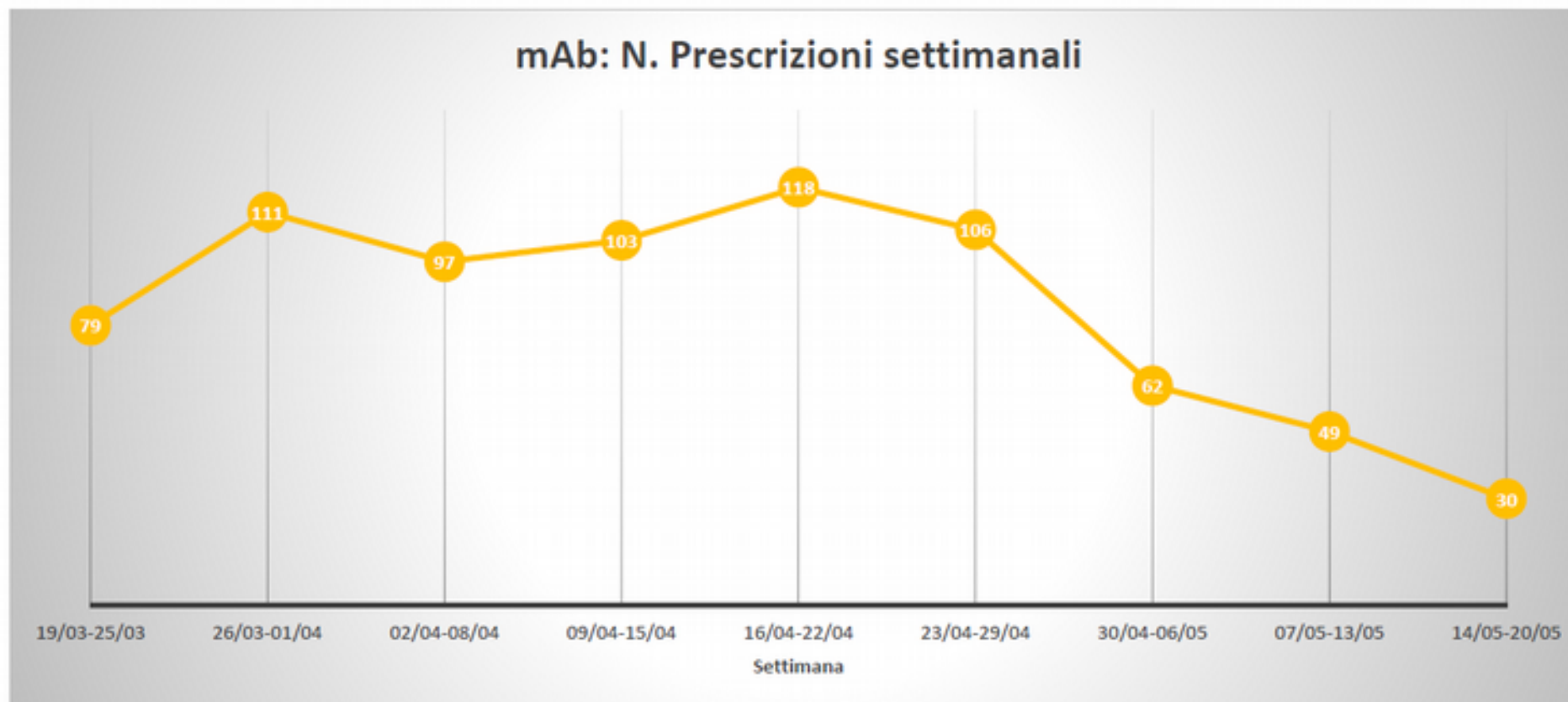
Prescrizioni dal 21.3

Azienda Sanitaria	N. Prescrizioni Totali	N. prescrizioni senza dispensazione	% prescrizioni senza dispensazione
ULSS 1	27	0	-
ULSS 2	119	1	0,84%
ULSS 3	39	0	-
ULSS 4	38	0	-
ULSS 5	16	0	-
ULSS 6	26	0	-
ULSS 7	63	1	1,59%
ULSS 8	53	1	1,89%
ULSS 9	0	0	/
AOUPd	109	2	1,83%
AOUIVr	167	2	1,20%
Totale Veneto	657	7	1,07%

SOURCE: Registri di monitoraggio AIFA.

Dati aggiornati alle ore 5.00 del 05.05.2021, prescrizioni inserite nel registro di monitoraggio AIFA fino al giorno 04.05.2021

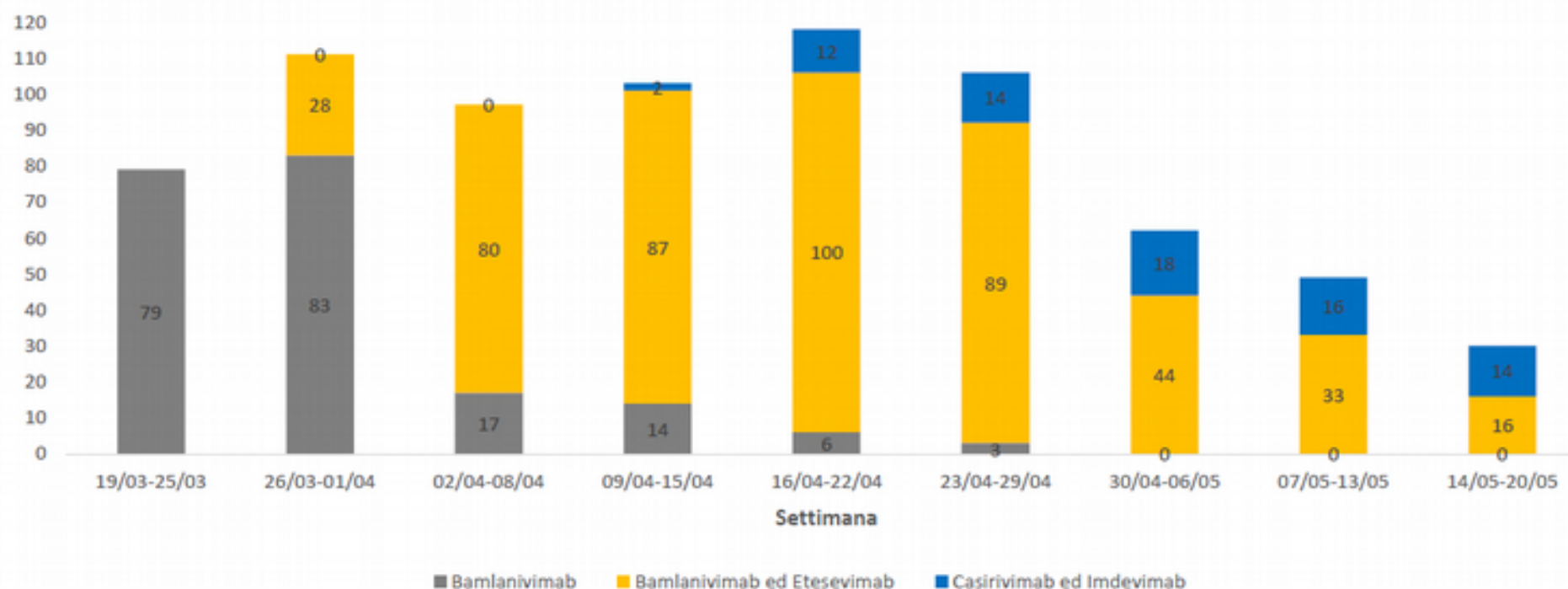
Trend prescrizioni anticorpi monoclonali Regione Veneto



FONTE: Registri di monitoraggio AIFA, ultimo aggiornamento al 21.05.2021 .

Trend prescrizioni anticorpi monoclonali Regione Veneto

mAb: N. Prescrizioni settimanali per tipologia di anticorpo



FONTE: Registri di monitoraggio AIFA, ultimo aggiornamento al 21.05.2021 .

Pazienti trattati con mAb negli ultimi 7 giorni (14-20 Maggio) per Azienda Sanitaria

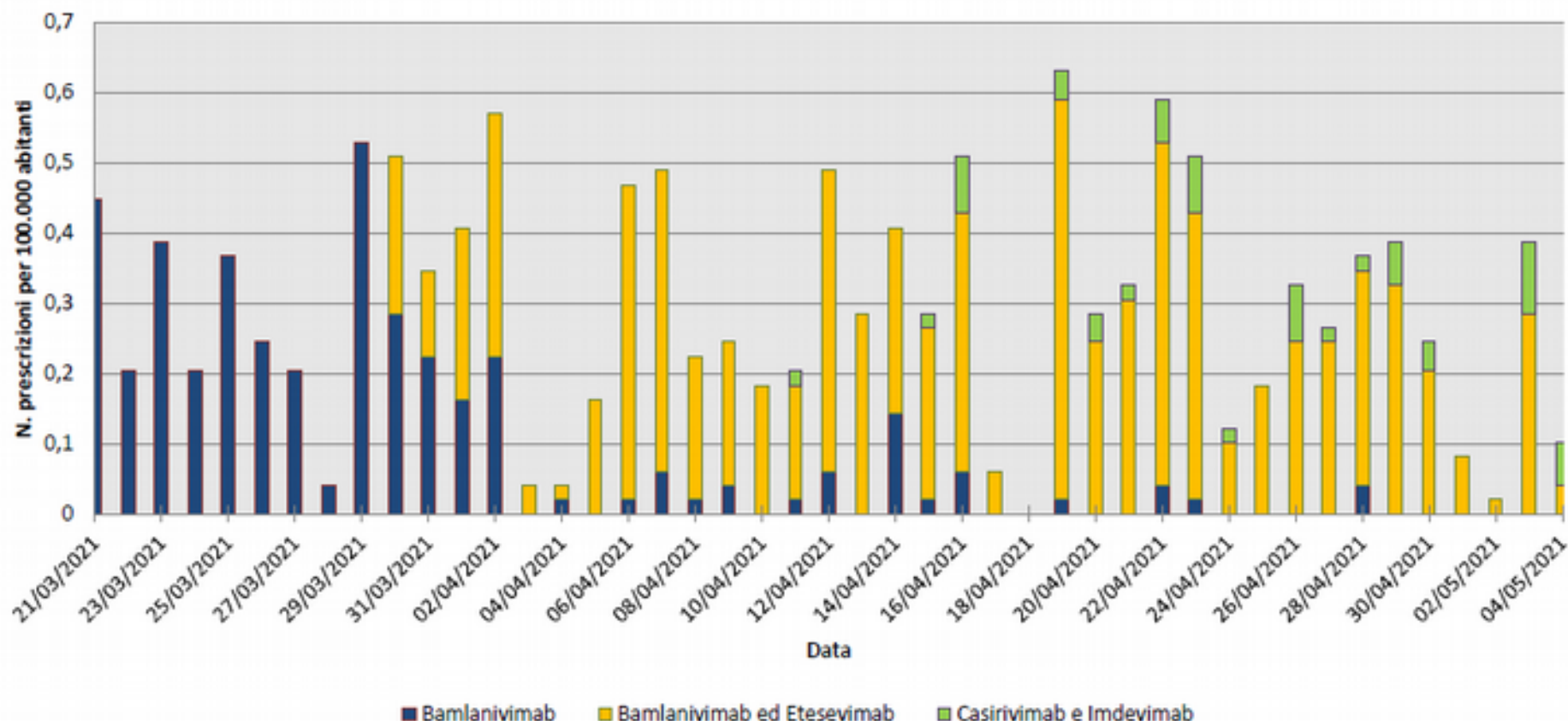
Azienda Sanitaria	N. Pazienti trattati ultimi 7 giorni (14/05-20/05) *	Nuovi casi positivi ultimi 7 giorni (14/05-20/05) #	% Pazienti trattati/nuovi casi positivi (14/05-20/05)	% Pazienti trattati/nuovi casi positivi 7 giorni precedenti (07/05-13/05)
ULSS 1	1	54	1,85%	0,00%
ULSS 2	6	320	1,88%	1,80%
ULSS 3	1	229	0,44%	0,61%
ULSS 4	5	133	3,76%	3,07%
ULSS 5	1	58	1,72%	1,87%
ULSS 6 + AOPD *	7	313	2,24%	2,08%
ULSS 7	3	171	1,75%	2,56%
ULSS 8	2	194	1,03%	1,31%
ULSS 9 + AOUIVR *	4	492	0,81%	0,96%
Totale Veneto	30	1964	1,53%	1,57%

* Da Registri di monitoraggio AIFA.

Da report monitoraggio Covid-19 di Azienda Zero.

* Per le province di Padova e Verona, il report di monitoraggio di Azienda Zero assegna i nuovi casi positivi negli ultimi 7 giorni alle Aziende ULSS, pertanto per il calcolo della % pazienti trattati/nuovi casi settimanali vengono sommati i pazienti trattati dell'Azienda ULSS e dell'Azienda Ospedaliera.

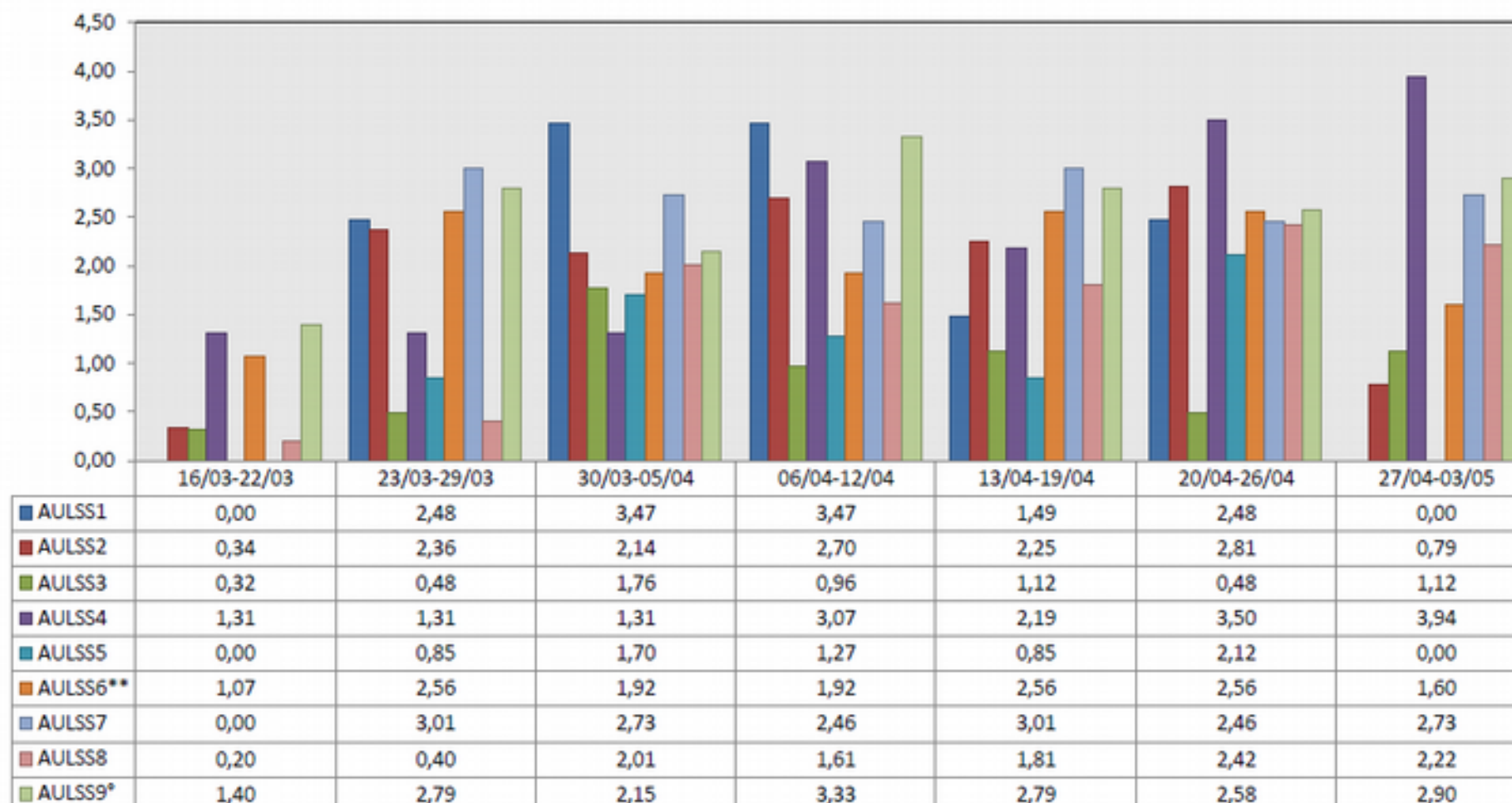
Trend Prescrizioni giornaliere/100.000 ab.* Regione Veneto



FONTE: Elaborazione dato Registri di monitoraggio AIFA.

Dati aggiornati alle ore 5.00 del 05.05.2021, prescrizioni inserite nel registro di monitoraggio AIFA fino al giorno 04.05.2021. Il dato è calcolato considerando la popolazione residente nella Regione del Veneto nel 2020. *Abitanti: vengono considerati i residenti presso le AULSS/Distretti della Regione del Veneto. censiti nel 2020.

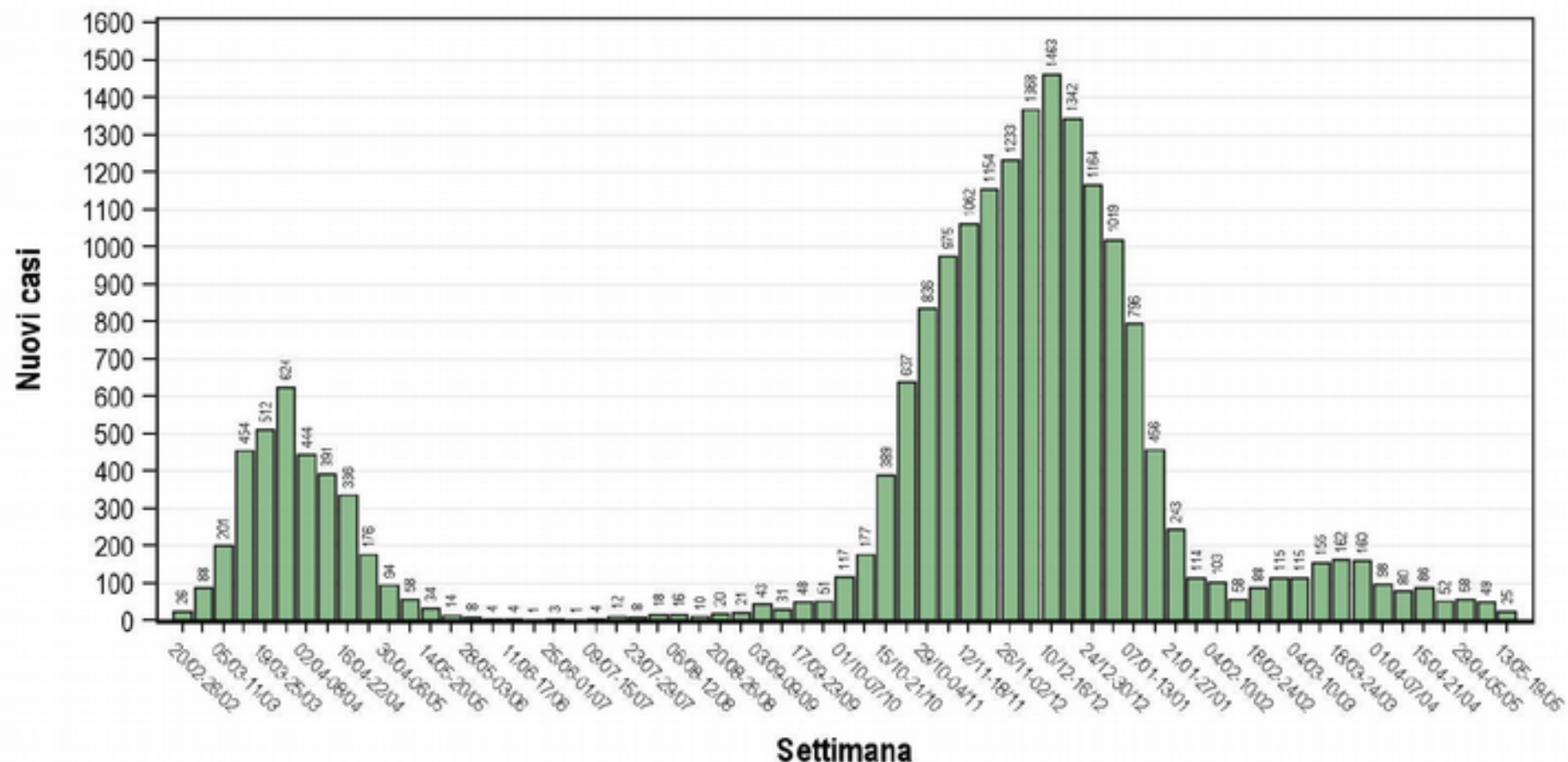
n. Prescrizioni settimanali/100.000 ab.



Prevalenza delle prescrizioni inserite su nuovi positivi

Azienda sanitaria	Richieste Farmaco settimana (periodo 27.04-03.05)	Nuovi positivi settimana (periodo 27.04-03.05)	Prevalenza (periodo 27.04-03.05)	Prevalenza (periodo 20.04-26.04)
ULSS 1	0	129	0,00%	3,40%
ULSS 2	7	749	0,93%	2,52%
ULSS 3	7	556	1,26%	0,49%
ULSS 4	9	251	3,59%	2,42%
ULSS 5	0	119	0,00%	2,79%
ULSS 6**	15	977	1,54%	1,78%
ULSS 7	10	328	3,05%	2,42%
ULSS 8	11	561	1,96%	1,70%
ULSS 9°	27	1.361	1,98%	1,81%
Totale Veneto	86	5.031	1,71%	1,91%

Figura 6.2. Nuovi casi di operatori sanitari con tampone positivo per settimana di referto



Nota: i dati relativi all'ultima settimana sono provvisori

Tabella 6.1. Operatori sanitari attualmente positivi a SARS-COV-2, suddivisi per Azienda Sanitaria e profilo professionale)

Azienda	Medici	Infermieri	OSS	MMG/ PLS	Altri op. sanitari	Altri op.	TOTALE
Dip. Regione del Veneto	0	0	0	0	0	5	5
Dip. e convenzionati Ulss 1	1	1	1	0	0	1	4
Dip. e convenzionati Ulss 2	1	2	2	0	0	3	8
Dip. e convenzionati Ulss 3	1	7	1	1	0	2	12
Dip. e convenzionati Ulss 4	3	1	1	0	0	3	8
Dip. e convenzionati Ulss 5	2	2	0	1	0	1	6
Dip. e convenzionati Ulss 6	0	5	1	2	0	2	10
Dip. e convenzionati Ulss 7	1	3	0	0	0	3	7
Dip. e convenzionati Ulss 8	1	2	0	1	0	2	6
Dip. e convenzionati Ulss 9	1	6	0	2	0	6	15
Dip. e convenzionati AOUPD	4	5	1	0	0	1	11
Dip. e convenzionati AOUIVR	2	3	3	0	0	3	11
Dip. e convenzionati IOV	0	1	0	0	0	1	2





