

Il Sole **24 ORE**

# Sanità

I QUADERNI DI MEDICINA



## **COALITION 2.0:**

Documento di indirizzo sulla coalizione  
tra medicina di territorio e centri specialistici  
per la gestione del COVID-19

Documento di consenso redatto e sottoscritto da



**SIMG** SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE



Il Sole  
24 ORE

**Sanità**

## SOMMARIO

|   |         |
|---|---------|
| <b>Capitolo 1</b><br><b>IL 2022: DALL'EMERGENZA ALLA DIFFUSIONE ENDEMICA?</b> .....                                 | Pag. 5  |
| <b>Capitolo 2</b><br><b>Fragilità e COVID-19</b> .....  | Pag. 15 |
| <b>Capitolo 3</b><br><b>Ruolo dei mmg nella presa in carico e gestione del paziente fragile con COVID-19</b> .....  | Pag. 17 |
| <b>Capitolo 4</b><br><b>Ruolo dei reparti specialistici a un anno dall'arrivo degli anticorpi monoclonali</b> ..... | Pag. 19 |
| <b>Capitolo 5</b><br><b>Il punto di vista del paziente</b> .....  | Pag. 22 |
| <b>Capitolo 6</b><br><b>Conclusioni</b> .....   | Pag. 24 |
| <b>Bibliografia</b> .....   | Pag. 25 |

Il Sole 24 ORE

# Sanità

Mensile - **Dicembre 2022**

Registrazione Tribunale di Milano n.  
679 del 04/04/98

Direttore responsabile  
**Fabio Tamburini**

Proprietario ed Editore: Il Sole 24  
ORE S.p.A.

Sede legale, redazione e direzione:  
Viale Sarca, 223 - 20126 Milano  
Il volume è stato chiuso in redazione  
il 6 dicembre 2022

ISSN 1590-0096



## IL 2022: DALL'EMERGENZA ALLA DIFFUSIONE ENDEMICA?

**D**al momento della sua prima diffusione a livello globale nel 2020, il SARS-CoV2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), si è evoluto in diverse linee genetiche a causa di mutazioni puntiformi principalmente localizzate nella sequenza genomica della proteina *spike* (S), alcune delle quali sembrano essere altamente conservate e pertanto ritenute responsabili della grande diffusione del virus e delle diverse ondate pandemiche registrate [1-2]. La comparsa di numerose varianti ha fatto crescere i timori che queste potessero determinare una maggiore contagiosità, una possibile variazione della gravità della malattia o la capacità di sfuggire alla risposta anticorpale post-vaccinazione [3]: in particolare la combinazione della mutazione D614G/ E484Q nel dominio S1 sembra essere associata a un'elevata infettività e trasmissibilità e potenzialmente a una minore sensibilità agli anticorpi monoclonali e ai vaccini [1]. Tra le varianti, la Omicron (B.1.1529), dichiarata ufficialmente come tale dall'OMS il 26 novembre 2021, è caratterizzata da una combinazione di mutazioni puntiformi, delezioni e una nuova inserzione, che determinano una trasmissibilità il 100% maggiore della variante Delta. Alcuni dati preliminari

*L'esperienza degli anni di pandemia tra le terapie innovative e lo sviluppo di un nuovo modello di assistenza*

hanno indicato che questa variante determina una minore gravità della patologia correlata (COVID-19), tuttavia non è stato possibile valutare se questo sia il risultato combinato all'immunità acquisita dalla popolazione. La grande diffusione della variante Omicron può determinare un impatto importante sul Servizio Sanitario Nazionale, nonostante molto sia stato fatto. [3]

In termini di diagnosi, prevenzione e cura del COVID-19, la minore gravità dei sintomi causati dall'infezione e la maggiore diffusione hanno fatto ipotizzare un passaggio verso una fase endemica della malattia. Come noto, il passaggio da epidemia a malattia endemica si verifica quando il rapporto tra mortalità e infettività del virus di riduce. Questa condizione viene favorita in particolare dalle infezioni nella popolazione in età pediatrica, che affronta l'infezione con manifestazioni pa-

tologiche più lievi e con un'immunità che sembra determinare una malattia più lieve. Una situazione che si verifica nella popolazione adulta anche con la vaccinazione. Purtroppo sembra che **il processo che porta verso una fase endemica della malattia sia ancora lontano e potrebbe essere rallentato da varianti che sfuggono all'immunità**. Per questo motivo recenti modelli previsionali, basati su infezioni da coronavirus molto simili al SARS-CoV2, non risolvono il dubbio e anzi suggeriscono di **continuare il monitoraggio e mantenere alta l'attenzione verso la vaccinazione**. [4] Essendo ancora lontani da poter considerare COVID-19 una malattia endemica, a livello del Servizio Sanitario Nazionale **è, quindi, importante consolidare il coordinamento tra le diverse realtà sanitarie e di territorio, cretesi in questi due anni di pandemia, affinché i modelli virtuosi di gestione vengano messi a regime**. Questo obiettivo è ancor più pressante considerati i risultati del rapporto *Torniamo a curarci*, pubblicato nel febbraio 2021 da Cittadinanzattiva, nel quale è stata confermata una riduzione generalizzata delle prestazioni sanitarie, un aumento delle liste d'attesa e nel complesso un peggioramento della diagnosi precoce di malattie. Il 56,1% dei medici intervistati

ha riscontrato personalmente casi di mancate o tardive diagnosi a causa di visite preventive o di controllo annullate, episodi che in alcuni casi hanno avuto come estrema conseguenza la morte del paziente e, in generale, un progressivo peggioramento delle condizioni di salute di soggetti già precedentemente in condizioni di fragilità. Un esempio particolarmente importante ha riguardato gli ambiti dell'oncologia, nel quale si è evidenziato un dimezzamento di diagnosi e biopsie, e degli interventi chirurgici, che hanno subito ritardi nel 64% dei casi. La pandemia, inoltre, ha influito negativamente sull'accesso alle cure di malati cronici: ad esempio, il 40% dei pazienti con sclerosi multipla ha segnalato problemi di accesso alle terapie farmacologiche per il mancato sviluppo della cosiddetta "distribuzione per conto" (ovvero la distribuzione dei farmaci per il tramite delle farmacie convenzionate con il Servizio Sanitario Nazionale), e il 70% dei pazienti ha dovuto rinunciare alla riabilitazione. [5]

Facendo seguito a questi risultati, è stata istituita la cabina di regia con Ministero della Sanità, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari (Agenas) e rappresentanti delle Regioni, **per redigere decreti di ammodernamento e riorganizzazione degli ospedali, del territorio e delle RSA**, che potranno essere attuati grazie alle risorse del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). Per gli ospedali si va verso la **conferma della logica di Hub e**

### IL MODELLO HUB & SPOKE

Il modello *Hub & Spoke* (letteralmente "mozzo e raggi") è un modello organizzativo, preso in prestito dall'aviazione civile americana, secondo il quale determinate condizioni e malattie complesse necessitano di competenze specialistiche e costose che non possono essere garantite in modo diffuso e capillare su tutto il territorio. Di conseguenza, il modello prevede che la casistica più complessa venga concentrata in un limitato numero di sedi *Hub* (centri di eccellenza) e di centri periferici *Spoke* (che abbiano la possibilità di intercettare questi bisogni)

**Spoke ridefinendo meglio le reti assistenziali**; si avrà poi la creazione delle Case della salute che sostituiranno i piccoli ospedali e avranno il compito di assorbire le patologie di carattere ambulatoriale ma che potrebbero essere pensate anche, per esempio, per le attività di screening, il follow-up e la riabilitazione dei pazienti, oppure per la valutazione delle cure domiciliari e palliative. Sempre di più **il Medico di Medicina Generale (MMG) acquisterà un ruolo centrale nel coordinamento di queste strutture, in virtù della sua posizione privilegiata di vicinanza al paziente**. Alla base di tutto questo

sarà necessaria una riforma radicale dell'infrastruttura informatica e della telemedicina.

Da questo razionale nasce il progetto **Coalition 2.0 che ha raccolto l'esperienza effettuata sui centri specialistici, di medicina territoriale e farmacia, al fine di valutare i progressi effettuati nel corso del 2022 e individuare i possibili margini di miglioramento**, anche alla luce delle attività di programmazione sanita-

ria che il PNRR renderà necessaria. Considerate le molteplici rivoluzioni che la pandemia ha determinato nel modo di fruire i servizi assistenziali da parte dei pazienti, **il progetto desidera riportare anche il punto di vista del paziente nell'ambito dei servizi e delle sue necessità**, con particolare attenzione alle fasce di popolazione con fragilità.

Per questo sono stati coinvolti alcuni referenti delle principali società scientifiche interessate:

- › Professor Massimo Andreoni (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali - SIMIT)
- › Dottor Pierangelo Lora Aprile (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie - SIMG)
- › Dottoressa Tiziana Nicoletti (Cittadinanzattiva)

#### 1.1 La gestione del COVID-19 in ambito di ospedale e territorio

**L'infezione da SARS-COV-2 è una condizione estremamente complessa per i meccanismi fisiopatologici connessi, per la molteplicità delle manifestazioni clini-**



| Stadio                                  | Caratteristiche   |
|---|---|
| Infezione asintomatica o presintomatica | Diagnosi di SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi   |
| Malattia lieve                          | Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche |
| Malattia moderata                       | SpO <sub>2</sub> ≥ 94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite  |
| Malattia severa                         | SpO <sub>2</sub> < 94%, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300, frequenza respiratoria > 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50%            |
| Malattia critica                        | Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano.   |

**Tabella 1.** Stadi clinici di COVID-19 in base alla classificazione NIH. [6]

**che e per il ruolo giocato dalla risposta immunitaria dei soggetti.** Il decorso dell'infezione può essere riassunto in tre fasi principali: [6]

- › **fase iniziale** – il virus entra in contatto con le cellule ospite attraverso i recettori ACE2 e si ha la comparsa dei primi sintomi lievi;
- › **seconda fase** – per cause legate alla risposta immunitaria deficitaria, patologie concomitanti o altre condizioni di fragilità, la malattia può evolvere con alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare con una polmonite interstiziale bilaterale nella stragrande maggioranza dei casi;
- › **aggravamento quadro clinico** – si innesca la cosiddetta tempesta citochinica, uno stato iperinflammatorio che sfocia in conseguenze locali e/o sistemiche e che può determinare un fattore prognostico negativo.

Sulla base di queste tre fasi patogenetiche in base alla classificazione del National Institutes of Health statunitense (NIH) si individuano **cinque stadi clinici di COVID-19.** (Tabella 1) [6]

**Individuazione dei pazienti che devono essere avviati precocemente alla terapia**

Già con le successive ondate è stato da subito evidente che per fare la differenza in termini di salute globale e resilienza del sistema sanitario era necessario che il paziente, una volta contratto il virus, non avesse una progressione della malattia verso le fasi moderate e severa. Oltre alle strategie di contenimento e di corretto comportamento, hanno quindi avuto sempre più importanza l'uso di nuove terapie (anticorpi monoclonali o di antivirali) e la vaccinazione.

Entrambe le strategie però si scontrano con la realtà clinica: **i pazienti fragili, anziani o in generale immunocompromessi rispondono in modo parziale alla vaccinazione, e le terapie approvate, anticorpi monoclonali o antivirali, andrebbero somministrate nelle primissime fasi della malattia, a pochi giorni dalla comparsa dei sintomi.** Questo lasso di tempo così ristretto impone la verifica delle caratteristiche dei pazienti, al fine di individuare le condizioni che

possono favorire una prognosi peggiore della malattia. Quando le misure di contenimento o prevenzione non sono sufficienti, **il Servizio Sanitario Nazionale dovrà, quindi, garantire un sistema di individuazione e tracciamento dei casi rapido, e un veloce percorso di assistenza e cura, domiciliare e/o ospedaliera, in particolare per i pazienti fragili.**

I risultati delle prime osservazioni epidemiologiche sui pazienti con COVID-19 hanno subito sottolineato come esistesse una stretta associazione tra età avanzata e aumentata mortalità [7]: da queste osservazioni le linee guide del National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) hanno suggerito l'uso della Clinical Frailty Scale (CFS) per identificare e appurare i pazienti con alto rischio di prognosi non favorevole, collegata alla fragilità del paziente. [8]

**La fragilità è definita in questi studi come una "condizione clinica con molteplici cause e fattori, caratterizzata da una ridotta forza e resistenza, una ridotta funzione fisiologica e un'aumentata vulnerabili-**

tà". [7] Tuttavia la CFS è uno strumento validato sulla popolazione maggiore di 65 anni e non è adeguata per pazienti più giovani o pazienti che presentano altre condizioni di fragilità, quali la presenza di disabilità. [8] Si sta quindi consolidando un approccio maggiormente olistico sul paziente che va monitorato anche in assenza di sintomi respiratori o altri sintomi tipici extra-polmonari, secondo i parametri di fragilità e le condizioni che possono determinare un problema di salute, al fine di definire la strategia di gestione e cura più adeguata. [9-10]

Queste considerazioni sono state effettuate a livello internazionale da tutti i Paesi e in Italia stanno rappresentando una sfida ancora oggi a due anni dall'inizio della pandemia: **il Servizio Sanitario Nazionale dovrebbe infatti individuare le figure di riferimento, le infrastrutture informatiche e le risorse sanitarie che in modo coordinato possano indirizzare precocemente i pazienti fragili alle corrette strategie terapeutiche.**

## 1.2. Impatto dei vaccini nella prevenzione delle forme gravi del COVID-19

Ripercorrendo le fasi della pandemia dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale è possibile individuare tre diverse fasi: il primo anno l'intero comparto sanitario ha dovuto fronteggiare una vera e propria emergenza; nella seconda fase, ovvero nel secondo anno di pandemia, si è avuto l'arrivo dei vaccini e dei primi farmaci che da una par-

te hanno determinato uno sforzo importante in termini di risorse strutturali e di informazione della popolazione (basti pensare agli hub vaccinali, ai sistemi di prenotazione e counselling), dall'altra hanno permesso di ottenere numerosi progressi riducendo la mortalità e il tasso di occupazione delle strutture ospedaliere. La terza fase della pandemia si è aperta infine con l'arrivo di nuovi antivirali e nuovi monoclonali che si affiancano alla strategia preventiva della vaccinazione nel ridurre le ospedalizzazioni e le fasi gravi della malattia, consentendo di allentare le misure di contenimento.

Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dal 27 dicembre 2020, data ufficiale di inizio della campagna vaccinale in Italia, al 09 novembre 2022, sono state somministrate complessivamente oltre 142 milioni di dosi (tra ciclo completo e successivi richiami): l'impegno nella vaccinazione ha determinato **una riduzione importante dei tassi di ospedalizzazione, ricovero e mortalità rispetto alla popolazione non vaccinata, confermando l'efficacia del vaccino nel ridurre le forme gravi della malattia.** Il rapporto dell'ISS effettua inoltre un focus sull'efficacia del vaccino nel periodo di prevalenza della **variante Omicron** (diventata la variante prevalente in Italia da gennaio 2022): **la vaccinazione previene i casi di malattia severa nel 69% dei vaccinati** che hanno completato il ciclo vaccinale e nell'82% nei soggetti vaccinati con dose aggiuntiva/bo-

oster. **Un dato interessante ad oggi è che la prevenzione dei casi di malattia severa è stata riscontrata anche nell'83% dei soggetti con dose aggiuntiva/booster.**

I dati italiani sembrano confermare gli studi scientifici sull'efficacia della dose booster sulla variante Omicron: [12] **una review sistematica della letteratura ha dimostrato che entrambi i vaccini a mRNA (Pfizer e Moderna) con la dose booster aumentano l'efficacia sia nella popolazione che ha effettuato il primo ciclo con il vaccino omologo (vaccinazione omologa), sia nei pazienti che avevano effettuato il primo ciclo con il vaccino AstraZeneca (vaccinazione eterologa).** La dose booster, inoltre, sembra avere una maggiore efficienza neutralizzante da parte degli anticorpi verso la variante Omicron, benché il valore della capacità neutralizzante raggiunto sia quattro volte inferiore rispetto alla variante Delta. **La capacità mantenuta dalla dose booster sembra essere sufficiente comunque a garantire una copertura verso la forma grave di COVID-19, la forma sintomatica e il numero di ospedalizzazioni,** rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto la dose di richiamo. In entrambe le tipologie di vaccinazione (omologa o eterologa) la protezione sembra diminuire nel tempo; pertanto, la strategia di ripetere la somministrazione del vaccino non potrà essere protratta oltre la terza dose. Tale considerazione è supportata anche da studi preli-



minari che hanno dimostrato che la quarta dose non aumenta ulteriormente la protezione verso la variante Omicron [12]; pertanto, ad oggi **l'uso della quarta dose è stato particolarmente consigliato per i soggetti con età maggiore di 60 anni, e per i soggetti fragili e immunocompromessi che avrebbero avuto una ridotta risposta alle precedenti dosi.**

Un'altra strategia, di recente introduzione in ambito vaccinale, è quella di effettuare i richiami con la nuova formulazione bivalente del vaccino anti-COVID-19: **sono infatti disponibili da ottobre 2022 a seguito dell'autorizzazione da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), due formulazioni bivalenti di vaccini a m-RNA (original/omicron BA.1 di Spikevax e Comirnaty, e original/BA.4-5 di Comirnaty).** La Circolare ministeriale 43189 del 17/10/2022 ha recentemente fornito l'indicazione per la quinta dose con formulazione bivalente per le persone con età maggiore o uguale a 60 anni, operatori sanitari, ospiti delle strutture residenziali per anziani, donne in gravidanza, persone (a partire dai 12 anni) con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/pre-esistenti, oppure come prima dose di richiamo per tutte le persone di età uguale o superiore a 12 anni ancora in attesa di ricevere la prima dose di richiamo indipendentemente dal vaccino utilizzato per il completamento del ciclo primario. La

scelta del richiamo con il vaccino bivalente è suggerita dai risultati ottenuti nei recenti studi clinici in cui è stato riscontrato che la combinazione bivalente porti a una maggiore espressione di anticorpi neutralizzanti 28 giorni dopo la dose booster, dando potenzialmente una protezione maggiore a eventuali successive varianti, grazie alla possibile generazione di una nuova e più completa risposta immunitaria, la cosiddetta "cross-reattività". La formulazione bivalente ha dimostrato inoltre un azzeramento degli accessi al pronto soccorso e delle ospedalizzazioni. [13] Complessivamente dall'inizio della pandemia ad oggi, il virus in Italia sembra colpire maggiormente il range di età dai 60 ai 90 anni, **confermando l'età come uno dei fattori di vulnerabilità al COVID-19.** (Tabella 2)

La presenza di fasce di popolazione **fragile e maggiormente vulnerabili** alle forme gravi di COVID-19, la possibile **ridotta risposta dei richiami vaccinali sulle nuove varianti**, fanno sì che sia necessario puntare, oltre che su contenimento e prevenzione, anche su **strategie terapeutiche efficaci e specifiche** e sull'avvio alla terapia, compatibili con la finestra di efficacia dimostrata.

### 1.3. Le strategie terapeutiche correnti

*Monitoraggio da remoto e interventi proattivi*

Già nelle prime settimane dell'epidemia è stato chiaro che **il riconoscimento di sintomi di allarme precoce e**

**l'avvio immediato al trattamento possono drasticamente ridurre la progressione della malattia**, le sue complicanze e la mortalità. Molti pazienti con forme severe, infatti, sviluppano i primi sintomi diversi giorni prima del ricovero ospedaliero, e sviluppano successivamente un peggioramento clinico improvviso associato con uno stato iperinflammatorio. Inoltre, molti pazienti con sintomi moderati presentano una riduzione importante della saturazione di ossigeno e un danno polmonare esteso. Per questo motivo **è stata istituita in Italia una strategia di monitoraggio da remoto che consente di seguire giornalmente il paziente COVID-19 positivo da casa; attraverso l'Unità Speciale di Continuità Assistenziale (USCA) si valutano i sintomi e parametri clinici e, in alcuni pazienti, si effettuano esami di laboratorio ed ecografia polmonare al fine di identificare le progressioni di malattia che richiedono un intervento ospedaliero in modo precoce.** A questo si associa un'adeguata terapia farmacologica pre-ospedaliera. Una strategia che ha permesso di ridurre il numero di pazienti in condizioni critiche e prevenire il ripetersi del collasso del sistema sanitario. [14]

La corretta gestione ospedaliera del paziente con COVID-19, in particolare, è legata inoltre a un attento **monitoraggio dei parametri di laboratorio** (conta linfocitaria, ferritinemia, valori di LDH, proteina C-reattiva, IL-6, proBNP e troponina, coagula-

| Classe di età (in anni) | Soggetti di sesso maschile |             |               |                       |            | Soggetti di sesso femminile |             |               |                       |            | Diagnosi totali   |            |                |                       |            |
|-------------------------|----------------------------|-------------|---------------|-----------------------|------------|-----------------------------|-------------|---------------|-----------------------|------------|-------------------|------------|----------------|-----------------------|------------|
|                         | N. diagnosi                | % diagnosi  | N. deceduti   | % del totale deceduti | Letalità % | N. diagnosi                 | % diagnosi  | N. deceduti   | % del totale deceduti | Letalità % | N. diagnosi       | % diagnosi | N. deceduti    | % del totale deceduti | Letalità % |
| 0-9                     | 1023.650                   | 9,1         | 21            | 0,0                   | <0,1       | 955.663                     | 7,5         | 20            | 0,0                   | <0,1       | 1979.313          | 8,3        | 41             | 0,0                   | <0,1       |
| 10-19                   | 1.360.897                  | 12,1        | 19            | 0,0                   | <0,1       | 1.356.338                   | 10,6        | 16            | 0,0                   | <0,1       | 2.717.235         | 11,3       | 35             | 0,0                   | <0,1       |
| 20-29                   | 1.275.967                  | 11,4        | 85            | 0,1                   | <0,1       | 1.402.774                   | 11,0        | 50            | 0,1                   | <0,1       | 2.678.745         | 11,2       | 135            | 0,1                   | <0,1       |
| 30-39                   | 1.444.390                  | 12,9        | 285           | 0,3                   | <0,1       | 1.732.527                   | 13,5        | 172           | 0,2                   | <0,1       | 3.176.921         | 13,2       | 457            | 0,3                   | <0,1       |
| 40-49                   | 1.734.625                  | 15,5        | 1.128         | 1,1                   | 0,1        | 2.110.647                   | 16,5        | 551           | 0,7                   | <0,1       | 3.845.273         | 16,0       | 1.679          | 0,9                   | <0,1       |
| 50-59                   | 1.761.179                  | 15,7        | 4.421         | 4,5                   | 0,3        | 2.091.984                   | 16,4        | 1.894         | 2,4                   | 0,1        | 3.853.165         | 16,1       | 6.315          | 3,6                   | 0,2        |
| 60-69                   | 1.191.003                  | 10,6        | 12.408        | 12,6                  | 1,0        | 1.370.017                   | 10,7        | 5.199         | 6,6                   | 0,4        | 2.561.021         | 10,7       | 17.607         | 9,9                   | 0,7        |
| 70-79                   | 873.862                    | 7,8         | 28.389        | 28,8                  | 3,2        | 958.550                     | 7,5         | 14.562        | 18,5                  | 1,5        | 1.832.412         | 7,6        | 42.951         | 24,2                  | 2,3        |
| 80-89                   | 460.131                    | 4,1         | 38.573        | 39,1                  | 8,4        | 606.454                     | 4,7         | 33.018        | 42,0                  | 5,4        | 1.066.592         | 4,4        | 71.591         | 40,4                  | 6,7        |
| >90                     | 78.640                     | 0,7         | 13.260        | 13,4                  | 16,9       | 201.163                     | 1,6         | 23.213        | 29,5                  | 11,5       | 279.803           | 1,2        | 36.473         | 20,6                  | 13,0       |
| Non noto                | 225                        | 0,0         | 1             | 0,0                   | 0,4        | 265                         | 0,0         | 2             | 0,0                   | 0,8        | 490               | 0,0        | 3              | 0,0                   | 0,6        |
| <b>Totale</b>           | <b>11.204.569</b>          | <b>46,7</b> | <b>98.590</b> | <b>55,6</b>           | <b>0,9</b> | <b>12.786.382</b>           | <b>53,3</b> | <b>78.697</b> | <b>44,4</b>           | <b>0,6</b> | <b>23.990.970</b> | <b>-</b>   | <b>177.287</b> | <b>-</b>              | <b>0,7</b> |

**Tabella 2** - Distribuzione delle infezioni da SARS-CoV2 e dei decessi per COVID-19 segnalati in Italia per fascia di età e sesso da inizio epidemia. La tabella non include i casi per cui non è noto il sesso. Dati ISS settembre 2022 [11]

zione, funzionalità epatica e renale) e **dell'efficacia terapeutica dei trattamenti attraverso radiografia toracica, tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) o ecografia polmonare** (tecnica meno invasiva e utilizzata come screening per i pazienti asintomatici o pauci-sintomatici che possono presentare indizi precoci di un interessamento polmonare). I risultati ottenuti con queste tecniche di imaging possono dare informazioni sull'andamento della malattia e sulla risposta ai diversi trattamenti in uso, e indirizzare

verso un'escalation con maggiore proattività. [15] **È fondamentale quindi identificare e investire risorse nella digitalizzazione e nelle infrastrutture del Servizio Sanitario Nazionale**, con particolare riguardo alla medicina di territorio e di comunità, al fine di migliorare la gestione del paziente in regime extraospedaliero, monitorando e curando ove possibile a domicilio, riducendo o evitando l'accesso ospedaliero e limitando l'impatto sulle risorse del Servizio stesso. [14] Questo obiettivo va confrontato con la reale situazione

italiana. La digitalizzazione e l'utilizzo dei relativi sistemi informatici risulta distribuita in modo molto eterogeneo: da un'analisi effettuata da Cittadinanzattiva, solo il 40,9% dei MMG intervistati riferisce di avere un'e-mail e solo il 35% usa questo strumento per comunicare con i propri pazienti. Emerge subito una problematica legata alla possibilità, da parte degli utenti, di reperire indicazioni di contatto attraverso i canali di divulgazione propri delle Aziende sanitarie. In particolare, emerge una disomogeneità nei percorsi di traspa-

renza sul territorio nazionale, e persino all'interno di singole regioni. L'analisi qualitativa delle risposte fornite dagli intervistati, in merito all'utilizzo di strumenti digitali di interazione, fa emergere infine **la necessità di una regolamentazione dell'utilizzo di tali strumenti**, in grado di **garantire la privacy dei pazienti** ma anche di **tutelare la figura dei medici**. Il PNRR potrà sicuramente incidere in termini di risorse dedicate alla digitalizzazione, ma occorrerà prevedere un'adeguata regolamentazione normativa, che garantisca uniformità nei diversi territori e tuteli i diritti dei pazienti e dei medici. [5]

#### *Le strategie terapeutiche da inizio pandemia ad oggi*

Tornando alle strategie terapeutiche, i primi tentativi di trattamento furono effettuati utilizzando i farmaci antivirali già utilizzati nella precedente epidemia di SARS, o in altre malattie virali. Tuttavia, visti gli scarsi risultati raggiunti, a giugno 2020 il National Institute of Health (NIH) ha sconsigliato l'uso di altri inibitori delle proteasi autorizzati per il trattamento dell'infezione da HIV. Questo suggerimento è stato poi seguito dalle altre autorità sanitarie a livello globale. Analoga sorte hanno avuto i trattamenti con idrossiclorochina o clorochina, farmaci di vecchia generazione, con azione antivirale *in vitro*, attualmente utilizzati per il trattamento di alcune patologie reumatologiche e la profilassi antimalarica, e oggi non più autorizzati per il trattamento del COVID-19. [16]

Gli antivirali oggi in commercio in Italia sono tre: **remdesivir, molnupiravir, e mirmatrelvir-ritonavir**. Sono **farmaci indicati per i pazienti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza** e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 in forma severa.

Il primo antivirale ad essere utilizzato è stato il **remdesivir**, un inibitore della RNA polimerasi già utilizzato per altri virus a RNA come Ebola. [17] Precedentemente indicato solo per pazienti con età  $\geq 12$  anni con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, dal 30 dicembre 2021, in seguito all'autorizzazione europea di un'estensione di indicazione, remdesivir è indicato anche per il trattamento di COVID-19 negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigenoterapia con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni. I pazienti candidabili alla terapia presentano condizioni cliniche che rappresentano uno o più fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 in forma grave. È un farmaco somministrato per via endovenosa e quindi utilizzabile in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile.

I due farmaci antivirali che hanno sicuramente determinato **una svolta in termini di velocità di contrasto verso lo sviluppo di forme gravi di COVID-19 sono molnupiravir** (primo antivirale orale specifico contro SARS-Cov-2) e **mirmatrelvir-ritonavir** (combinazione della

molecola PF-07321332 con ritonavir) che, grazie alla collaborazione tra SIMG e AIFA dal 12 aprile 2022, **possono essere prescritti dai MMG, dopo la valutazione degli eventuali fattori di rischio per insorgenza di malattia grave**. In entrambi i casi, infatti, i farmaci vanno somministrati entro cinque giorni dall'inizio dei sintomi; pertanto, l'estensione nella possibilità di prescrizione ha sicuramente dato un'arma in più nel contenimento delle ospedalizzazioni.

Accanto agli antivirali troviamo infine gli **anticorpi monoclonali**, farmaci biologici da molto tempo utilizzati in immunologia per il trattamento di diverse condizioni, che nell'ambito del COVID-19 si sono rivelati una potentissima arma in particolare per i soggetti fragili, essendo stati autorizzati prima degli antivirali specifici. Il meccanismo d'azione dei diversi anticorpi monoclonali segue un comune principio generale: gli anticorpi monoclonali hanno come target principale la proteina *spike*, a cui si legano inibendo il recettore cellulare dell'enzima convertente l'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE2).

Allo stato attuale la Commissione europea, su parere dell'EMA, ha autorizzato i seguenti medicinali contenenti anticorpi monoclonali, da soli o in associazione, contro la proteina *spike* del virus SARS-CoV-2 con diverse indicazioni: [18]

- > associazione casirivimab-imdevimab denominata Ronapreve® (dell'azienda farmaceutica Regeneron/

Roche) per il trattamento e la prevenzione di COVID-19;

- › regdanvimab denominato Regkirona® (dell'azienda farmaceutica Celltrion Healthcare Hungary Kft) e Sotrovimab denominato Xevudy® (dell'azienda GSK) per il trattamento di COVID-19;
- › associazione tixagevimab-cilgavimab denominata Evusheld® (dell'azienda farmaceutica AstraZeneca) per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 e nel trattamento precoce di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 a rischio di una forma grave di COVID-19.

Inoltre, l'associazione di anticorpi monoclonali **bamlanivimab-etesevimab** (dell'azienda farmaceutica Eli Lilly) per il trattamento di COVID-19 non ha ancora ricevuto l'approvazione della Commissione europea. In Italia tale associazione è stata **autorizzata in via temporanea** con Decreto del Ministro della Salute del 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 32 dell'8 febbraio 2021, e con Decreto del Ministro della Salute del 12 luglio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 180 del 29 luglio 2021 (proroga del decreto del 6 febbraio 2021). Andando nello specifico sulla terapia post-esposizione, **bamlanivimab** è stato il primo anticorpo monoclonale autorizzato (novembre 2020) per il trattamento dei pazienti  $\geq 12$  anni con COVID-19 da lieve a moderata, oppure adulti con elevato rischio di progressione alla forma severa e/o a rischio di ospedalizzazione.

Due settimane dopo è stata autorizzata anche la combinazione **casirivimab-imdevimab** sempre per i pazienti con COVID-19 da lieve a moderata o ad alto rischio. A febbraio 2021 è stata poi autorizzata la combinazione di **bamlanivimab con etesevimab** con le stesse indicazioni della monoterapia. **L'ultimo anticorpo monoclonale ad essere approvato anche per la terapia precoce** è stato **sotrovimab** a maggio 2021. Quest'ultimo, rispetto ai suoi predecessori, ha un'emivita maggiore e una distribuzione a livello polmonare migliorata, ed è stato specificatamente approvato per il trattamento precoce dell'infezione con alto rischio di ospedalizzazione (pazienti  $\geq 55$  anni con patologie polmonari o cardiovascolari pre-esistenti). Lo studio registrativo di fase III sul sotrovimab è stato sospeso per evidente efficacia: **ha infatti determinato la riduzione dell'85% delle ospedalizzazioni o dei decessi**. [19]

Il principale vantaggio degli anticorpi monoclonali è stato osservato nei pazienti con alto carico virale al basale, suggerendo che il trattamento precoce possa contribuire a ridurre la gravità della malattia e la replicazione virale associata a un decorso più grave della malattia. **Il loro utilizzo nelle patologie respiratorie ha aperto una nuova frontiera per il trattamento delle patologie respiratorie almeno nelle fasi iniziali della malattia**. [19] L'efficacia nel prevenire ospedalizzazioni o decorso negativo della malattia, in particolare, è sta-

to verificato per bamlanivimab-etesevimab e casirivimab-imdevimab, nei pazienti ambulatoriali positivi al SARS-COV-2 e che presentavano sintomi lievi o moderati. [20, 21] Per quanto riguarda bamlanivimab-etesevimab, solo l'1,6% dei pazienti trattati con gli anticorpi monoclonali dopo 29 giorni è stato ospedalizzato rispetto al 6,3% del gruppo placebo; inoltre, un'analisi *post-hoc* ha dimostrato che **nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) o obesi (BMI  $\geq 35$ ) la percentuale dei pazienti trattati e ospedalizzati è stata del 4% rispetto al 15% dei pazienti del gruppo placebo**. Il trattamento preventivo è risultato sicuro, con un'incidenza di eventi avversi paragonabile a quella del placebo. [20] Risultati incoraggianti sono stati ottenuti con casirivimab-imdevimab, che ha mostrato un minor numero di visite ambulatoriali (3% nei pazienti trattati rispetto al 6% dei pazienti trattati con placebo), dimostrando un beneficio nei pazienti in cui non è ancora iniziata la risposta immunitaria o con carico virale elevato. Anche in questo caso gli eventi avversi sono stati simili a quelli verificatisi nel gruppo placebo. [21] Lo sviluppo molto accelerato di queste terapie non ha purtroppo consentito di prevedere lo sviluppo delle possibili varianti. Allo stato attuale occorre, quindi, valutare di volta in volta la possibile efficacia verso le nuove varianti. [19] Con l'insorgenza delle varianti, che possiedono variazioni puntiformi soprattutto a carico della proteina



*spike*, gli anticorpi monoclonali hanno perso in parte la loro efficacia, ad eccezione di sotrovimab.

**Sotrovimab mantiene la sua efficacia, seppur ridotta, anche nei confronti della variante Omicron [22]**, al momento la variante dominante in Italia, oltre alle varianti già presenti da inizio pandemia. Nello studio COMET-ICE i risultati della prima analisi *ad interim* hanno dimostrato che i pazienti ad alto rischio con COVID-19, trattati con **sotrovimab** entro i 5 giorni dalla comparsa dei sintomi, hanno dimostrato **una riduzione del rischio di ospedalizzazione e decesso dell'85% rispetto al gruppo placebo**, in una popolazione in cui erano presenti anche le varianti del virus, dimostrando una risposta anche in queste varianti. La particolare composizione di sotrovimab, un pan-sarbecovirus, sembra inoltre avere un effetto protettivo contro le varianti emergenti. [23]

Nell'ambito degli anticorpi monoclonali ci sono alcuni aspetti delicati che vale la pena di ricordare:

- › la loro somministrazione ha regole precise, viene infatti indicato di proporre questo trattamento preferibilmente non oltre i cinque giorni dall'insorgenza dei sintomi;
- › sono trattamenti con alti, e pertanto è necessario restringere il campo dei pazienti candidabili alla terapia (in genere si propongono a pazienti over 65 anni, obesi, in dialisi o con diabete non controllato, pa-

zienti in condizioni di immunodeficienza o con altre comorbidità di tipo cardiovascolare);

- › sono farmaci somministrati per via endovenosa per i quali è necessaria una specifica attrezzatura ambulatoriale per la somministrazione e la vigilanza post-infusione.

**Gli anticorpi monoclonali ripropongono, quindi, il tema del coordinamento della rete tra ospedale e territorio affinché ci sia una corretta e tempestiva gestione del paziente.**


Chiude la rassegna degli anticorpi monoclonali **tocilizumab**, un inibitore dell'IL6, tra i primi anticorpi monoclonali ad essere utilizzato: i risultati preclinici a riguardo hanno mostrato un rationale incoraggiante e i primi dati osservazionali sembrano confermare l'ipotesi. [24] Una meta-analisi in cui sono stati valutati 10 studi osservazionali per un totale di 1.358 soggetti trattati, e con una qualità degli studi adeguata per 9 di essi, ha evidenziato, nel gruppo di soggetti trattati con tocilizumab, una mortalità inferiore del 12% rispetto al gruppo di controllo (95% CI, 4.6-20%), con un NNT, nel caso della stima più conservativa e aggustando per l'eterogeneità, pari a 11. [25] Tocilizumab ha riportato vantaggi negli studi RECOVERY e REMAP-CAP; pertanto, è stato autorizzato nelle forme rapidamente ingrarescenti della patologia. [26] Allo stato attuale, dunque, è possibile contrastare gli effetti negativi del COVID-19 su più fronti: innanzitutto quello preventivo, attraverso i vac-

cini nella fase precedente all'esposizione (in aggiunta alla combinazione di anticorpi monoclonali preventivi tixagevimab-cilgavimab di recente approvazione). Una volta verificatasi l'esposizione al virus si apre **una finestra pre-sintomatica che può durare fino a 7-10 giorni**, periodo in cui possono comparire i primi sintomi oppure avere un COVID-19 definito asintomatico: in questa fase, per i pazienti fragili a rischio, è possibile avviare un trattamento precoce con le terapie appena passate in rassegna fino a 5 giorni dalla comparsa dei sintomi. Con l'eventuale progressione dei sintomi (COVID-19 in forma grave o critica) e dei giorni (tra i 14 e i 20 giorni dall'esposizione) è possibile valutare il trattamento tardivo attualmente approvato solo con casirivimab-imdevimab. [19] **La comunità scientifica auspica quindi di affiancare agli strumenti di prevenzione e monitoraggio della diffusione del virus, la cura con nuovi trattamenti e assicurare ai pazienti un accesso rapido alla migliore cura possibile.** [27]

Va infine ricordato che in associazione a queste terapie mirate è affiancato l'uso di **corticosteroidi** (il cui uso è raccomandato dalle principali linee guida internazionali, in assenza di controindicazioni specifiche, nei soggetti ospedalizzati con COVID-19 severo che necessitano di supplementazione di ossigeno): tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un beneficio clinico di tali farma-

ci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia.; inoltre, l'uso delle **eparine a basso peso molecolare** (EBPM) è raccomandato nella

profilassi degli eventi tromboembolici nei pazienti con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità, per i pazienti con elevati punteggi nella

scala di coagulopatia indotta da sepsi (Sepsis Induced Coagulopathy [SIC]  $\geq 4$ ) e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità. [24] 



## Fragilità e COVID-19

**D** all'inizio della pandemia, a livello globale, la popolazione anziana è stata maggiormente colpita dall'infezione, con un'età media dei pazienti deceduti pari a 80 anni. Molti presentavano patologie croniche pregresse; le più frequenti sono le cardiopatie (46%) seguono il diabete (30%), l'insufficienza renale (20%) e malattie croniche respiratorie (19%), infine i tumori (16%), ictus/ischemie cerebrali (10%); tra tutte meno frequenti le malattie croniche del fegato (4%). L'ipertensione è stata segnalata nel 68% delle cartelle cliniche e l'obesità nell'11%.

**I dati italiani sembrano confermare che cardiopatie, diabete e insufficienza renale cronica sono significativamente più frequenti e numericamente più consistenti fra i pazienti COVID-19 deceduti, rispetto alla popolazione generale [28] come dimostrato anche in altri studi italo-inglesi [7]; una meta-analisi sul legame tra fragilità e mortalità ha inoltre dimostrato che l'aumento di 1 punto sulla scala di valutazione della fragilità in ambito clinico (Clinical Frailty Scale, CFS) determina un aumento del 12% nel rischio di mortalità con una progressione quasi lineare.** Una recente meta-analisi su 13 studi che hanno valutato

*Necessari nuovi modelli di cooperazione tra ospedale e territorio per una migliore gestione delle risorse*

la fragilità e la maggiore mortalità, inoltre, ha dimostrato che nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 la fragilità si correla significativamente con il rischio di mortalità e sembra essere associata con le diverse cause della stessa. La fragilità sembra essere infatti un fattore prognostico sfavorevole nei pazienti con età >65 anni e in alcuni casi è stata associata a una minore probabilità di dimissione. Per questo motivo gli autori suggeriscono di utilizzare uno strumento di valutazione della fragilità in particolare nei pazienti con età ≥ 65 anni al fine di valutare non solo gli aspetti prognostici, ma anche indirizzare il giusto approccio terapeutico. [29] Occorre notare tuttavia che i "grandi anziani" (centenari) si sono dimostrati particolarmente resistenti al virus e i soggetti con comorbidità, ma in buone condizioni o ben controllati con le terapie, non sembrano vulnerabili al virus

come altri soggetti con più comorbidità non controllate. **È necessario, pertanto, definire uno o più indicatori utili e costruire strumenti per identificare la popolazione maggiormente vulnerabile, oltre ai pazienti che potrebbero essere maggiormente fragili.**

Nel contesto della pandemia COVID-19, la fragilità agisce in modo sinergico con fattori come età e comorbidità e determina la complessità di cura di un paziente, in quanto influenza negativamente la capacità di tolleranza a trattamenti altamente invasivi come la ventilazione meccanica, la circolazione extracorporea o farmaci con importanti rischi di eventi avversi e interazioni. [29] **L'identificazione di condizioni di fragilità nello stadio precoce del COVID-19 può consentire, quindi, una migliore allocazione delle risorse, ridurre l'eccessivo numero di ricoveri ospedalieri e l'impatto della pandemia stessa.** Una recente revisione sistematica della letteratura, prodotta da un gruppo italiano [30], ha raccolto le evidenze pubblicate su fragilità e COVID-19 allo scopo di disegnare possibili prospettive future in questo ambito. Sulle 15 linee guida e raccomandazioni pubblicate nell'ultimo anno, 7 sottolineano la necessità di utilizzare un sistema di misura della fragilità al fine di guidare l'assegnazione alle unità

di terapia intensiva (ICU) o alla ventilazione; tuttavia solo 5 suggeriscono di utilizzare scale specifiche per la misura della fragilità come la CFS. [30]

Occorre sottolineare che **il soggetto fragile presenta un maggiore tasso di esiti avversi in caso di patologie: accertare la fragilità in modo precoce è importante per identificare i pazienti più vulnerabili. La misura della fragilità è fondamentale quindi per aiutare i medici a scegliere il corretto intervento per la specifica tipologia di pazienti, ad esempio utilizzando terapie mirate o innovative.** [31]

Una moderna politica sanitaria deve svilupparsi su tre assi fondamentali: **l'eccellenza (interventi efficaci), l'efficienza (interventi appropriati), l'empowerment (il diritto dei cittadini di partecipare** attivamente alle decisioni e alle scelte di assistenza e cura). I percorsi istituzionali e programmatori debbono tenere conto di un nuovo scenario nel quale servizi sanitari e *welfare* devono confrontarsi con la necessità di dover fornire risposte nuove e adeguate ai bisogni di una popolazione crescente sempre più anziana (transizione demografica), di persone sempre più malate precocemente di patologie croniche (transizione epidemiologica), di persone senza il supporto di famigliari (transizione sociale). Nell'ottica di migliorare l'efficienza dei servizi sanitari si dovrebbero implementare campagne vaccinali congiunte, antiinfluenzale e da COVID-19: l'implementa-

### **Comorbilità, fragilità e vulnerabilità: facciamo chiarezza**

*La Scuola di Ricerca SIMG rileva grazie a Health Search che oltre il 10% della popolazione ha più di 5 patologie concomitanti. Tuttavia, la **comorbilità** di per sé non può essere presa come sinonimo di fragilità e sta emergendo, in ambito geriatrico, il concetto di **multi-morbilità** che tiene conto dell'influenza che ciascuna patologia esercita sull'altra. In pratica vi sono patologie concomitanti che si condizionano a vicenda a tal punto da definire una nuova entità nosologica.*

*La **fragilità** è definita non solo in termini di marcatori clinici o biologici (susceptibilità verso le malattie acute e croniche, fluttuazione dell'omeostasi biologica, difficoltà di recupero della salute dopo episodi acuti) ma anche come condizione a rischio di esiti avversi sia di tipo generale (morte, perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana, istituzionalizzazione), sia di tipo particolare e che in ogni caso aumentano il rischio di ospedalizzazione.*

*La **vulnerabilità** è invece un concetto che si deve riferire a una condizione di rischio per una specifica malattia. A seguito dell'attuale emergenza sanitaria da SARS-COV-2 si è assistito a un veloce aumento delle evidenze scientifiche che hanno definito meglio la fisiopatologia delle complicanze polmonari che profilano la gravità della malattia, e hanno individuato le caratteristiche dei pazienti che rappresentano i fattori di rischio pre-esistenti, e determinano la vulnerabilità al COVID-19. Fisiopatologia e condizioni pre-esistenti possono quindi determinare lo sviluppo di complicanze polmonari e il decesso.*

zione di un momento unico richiederebbe sicuramente uno sforzo organizzativo importante, tuttavia permetterebbe di semplificare notevolmente la procedura sia per i medici sia per i cittadini fragili che dovrebbero recarsi a un solo appuntamento; si semplifica inoltre la comunicazione e la diffusione dell'opportunità di prevenzione per chi ancora manifesta scetticismo verso i vaccini. Tenuto conto che da circa due anni il virus dell'influenza non ha avuto grande diffusione, non è possibile prevedere quale possa essere l'impatto in termini di aggravio dei servizi sanitari qualora le curve di diffusione epi-

miologica dei due virus si sovrappongano. Pertanto, la strategia di una vaccinazione congiunta, avviata in alcune regioni a livello sperimentale, potrebbe avere una ricaduta importante in termini di preservazione della salute nazionale e dei servizi essenziali al cittadino.

**Raccogliendo queste riflessioni appare evidente l'importanza di supportare il lavoro degli operatori sanitari con** strumenti validati e con una rete capillare, come quella che può essere garantita dai MMG. Occorre quindi istituire modelli di cooperazione tra ospedale e territorio, nell'ottica di una migliore gestione delle risorse. ➔

## Ruolo dei mmg nella presa in carico e gestione del paziente fragile con COVID-19

### Gli score prognostici per il MMG

In Italia sono stati sviluppati e validati diversi modelli prognostici legati al COVID-19, tuttavia questi sono stati implementati su dati legati ai pazienti ospedalizzati e pertanto non interamente rappresentativi della popolazione generale che normalmente incontra il MMG. Per questo motivo un gruppo di lavoro italiano afferente alla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) ha lavorato sullo sviluppo di **un indicatore prognostico nell'ambito delle cure primarie, ipotizzando come principale utilizzo l'individuazione della popolazione candidabile ai richiami vaccinali e di un indicatore di fragilità per valutare l'avvio alle terapie antivirali o con anticorpi monoclonali**, in funzione della loro vulnerabilità e fragilità. [32]

Lo score prognostico Health Search-CoVid (HS-CoVid) è stato recentemente validato grazie alla collaborazione di 800 MMG e 51 medici aderenti al database "Mille in Rete" della Regione Veneto: lo studio di validazione è stato condotto su circa 50.000 pazienti. Grazie a questo score è possibile visualizzare il rischio dei pazienti di sviluppare una forma severa della malattia e consente al MMG di

*Lo score Health Search-CoVid rileva il rischio dei pazienti di sviluppare una forma severa della malattia*

fornire indicazioni utili per la priorità di intervento, con un'efficienza elevata nel prevedere il rischio di un peggioramento clinico in una popolazione rappresentativa della popolazione italiana. [32]

La classificazione della popolazione per score di fragilità è premessa indispensabile per ogni modello di presa in carico con l'avvio del paziente ai setting appropriati: ricovero presso strutture residenziali, assistenza domiciliare integrata (ADI), cure palliative in regime domiciliare (UCP-DOM) oppure presa in carico sul territorio con il ruolo dell'infermiere di famiglia e di comunità. [33]

La medicina generale ha chiaramente la possibilità, a livello territoriale, grazie alla completezza dei dati e alla durata della storia clinica dei pazienti a disposizione, di validare algoritmi prognostici (basati su fattori di rischio noti) delle

complicanze dovute all'infezione da SARS-COV-2. **Questi algoritmi possono supportare anche la decisione clinica in termini di assistenza/terapia domiciliare, di richiesta di ospedalizzazione e quindi prevenzione di nuovi focolai intraospedalieri.**

La SIMG ha quindi validato **un ulteriore indice di fragilità (Health Search Frailty Index [HS-FI]), avvalendosi della sua Scuola di Ricerca e del database della medicina generale con le informazioni cliniche relative a oltre un milione e mezzo di assistiti.**

L'obiettivo era quello di valutare l'impiego delle diverse strategie vaccinali per altre patologie respiratorie (per es., influenza, pertosse e infezione da pneumococco) in base ai diversi livelli di rischio degli assistiti.

L'indice di fragilità è stato messo a punto su una frazione dei pazienti presenti nel database Health Search e successivamente è stato validato su un data base di popolazione geriatrica del Karolinska Institute di Stoccolma. Lo score HF-FI genera un parametro basato sul rapporto tra il numero di deficit (malattie, disabilità, sintomi ecc.) manifestati da un individuo e il numero totale dei parametri valutati, ed è stato costruito mediante una nuova metodologia basata sull'applica-


zione di un algoritmo in grado di ottimizzare l'utilizzo delle informazioni disponibili in **Health Search al fine di costruire uno strumento affidabile dotato di elevata predittività.** [34] L'indice è calibrato per massimizzare il suo potere predittivo contemporaneamente su molteplici *outcome* (ospedalizzazioni, eventi clinici maggiori, morte ecc.) e in diversi gruppi di età. **Questa caratteristica costituisce un elemento di assoluta novità rispetto a quanto finora proposto in letteratura scientifica.** In una popolazione complessiva di 18.768 pazienti con COVID-19 nel periodo tra il 1 gennaio e il 30 giugno 2020, nella categoria di plausibilità clinica almeno "possibile" è stato possibile identificare 1.123 casi che hanno poi effettiva-

mente avuto la necessità di ospedalizzazione o decesso nel corso del follow-up, ovvero il 6% dei pazienti individuati.

Grazie agli esiti favorevoli raggiunti, questo strumento è già stato implementato nella pratica clinica e inserito nel programma gestionale più diffuso dei MMG (oltre 24 mila utenti). Oltre alla possibilità di estrarre dal suo database una lista di assistiti fragili (lievi-moderati-gravi), **il medico può quindi avvalersi di un supporto decisionale in tempo reale, che indica il punteggio individuale di fragilità già all'apertura della scheda clinica, grazie a un indice semaforico.**

**I risultati hanno dimostrato che l'HS-VI dimostra di possedere indici di validazione sufficientemente affidabili**

**anche per predire il rischio di complicanze nel paziente con COVID-19, anche alla luce di valutazioni sulle necessarie coperture vaccinali relative ad altre malattie respiratorie importanti.**

L'impiego di score prognostici come HS-CoVID e HS-FI nella pratica clinica potrebbe supportare il MMG nella stadiazione e assegnazione della priorità di intervento nella popolazione vulnerabile a rischio di forme severe di COVID-19 (mitigazione più accurata, vaccinazioni, terapie specifiche per esempio con anticorpi monoclonali) oltre al follow-up dei pazienti con la medesima patologia, e può essere considerato come primo step essenziale per la presa in carico dei pazienti con positività al COVID-19. 

## Ruolo dei reparti specialistici a un anno dall'arrivo degli anticorpi monoclonali

### 4.1 Il workflow operativo per la gestione dei pazienti fragili con COVID-19

È evidente che il panorama fin qui delineato è in continua evoluzione: da una parte **occorre mantenere alta la guardia sul monitoraggio delle nuove varianti e sul piano vaccinale, dall'altro occorre favorire, laddove sia necessario, il corretto utilizzo delle terapie antivirali e monoclonali**, che hanno dimostrato migliori risultati nelle prime fasi della malattia.

Quest'ultimo aspetto richiede innanzitutto che il MMG individui rapidamente tra i pazienti positivi al virus quelli che sono maggiormente vulnerabili a una progressione sintomatica del COVID-19 e che sono quindi più a rischio di ospedalizzazione. Viste le attuali opportunità terapeutiche fin qui individuate, il MMG deve poter contattare tempestivamente il collega specialista che possa prendere in carico questa tipologia di pazienti, al fine di avviare la terapia adeguata. Una volta avviata la terapia lo specialista comunicherà nuovamente con il MMG per impostare il follow-up domiciliare, fino alla guarigione.

Si ha **quindi la necessità di istituzionalizzare un percorso terapeutico tra medicina del territorio e i cen-**

*Creare una corsia preferenziale tra MMG e centro di cura per favorire una rapida terapia antivirale o monoclonale*

**tri specialistici che in ogni territorio sono stati preposti alla gestione del COVID-19.** È noto come le differenze regionali esistenti fanno sì che nel territorio ci sia un'eterogeneità nelle figure specialistiche titolari della gestione del COVID-19: laddove non sia presente il reparto di infettivologia, infatti, molte strutture hanno diffuso la gestione dei pazienti COVID-19 non solo nei reparti di medicina interna, pronto soccorso o pneumologia, ma anche nei reparti di afferenza della patologia predominante sul paziente in quel momento, rendendo più difficile la gestione dell'infezione; per questo motivo è importante **identificare e mappare il contatto di riferimento che localmente può gestire questa tipologia di pazienti avviando quindi alle terapie monoclonali entro i primi 5 giorni**

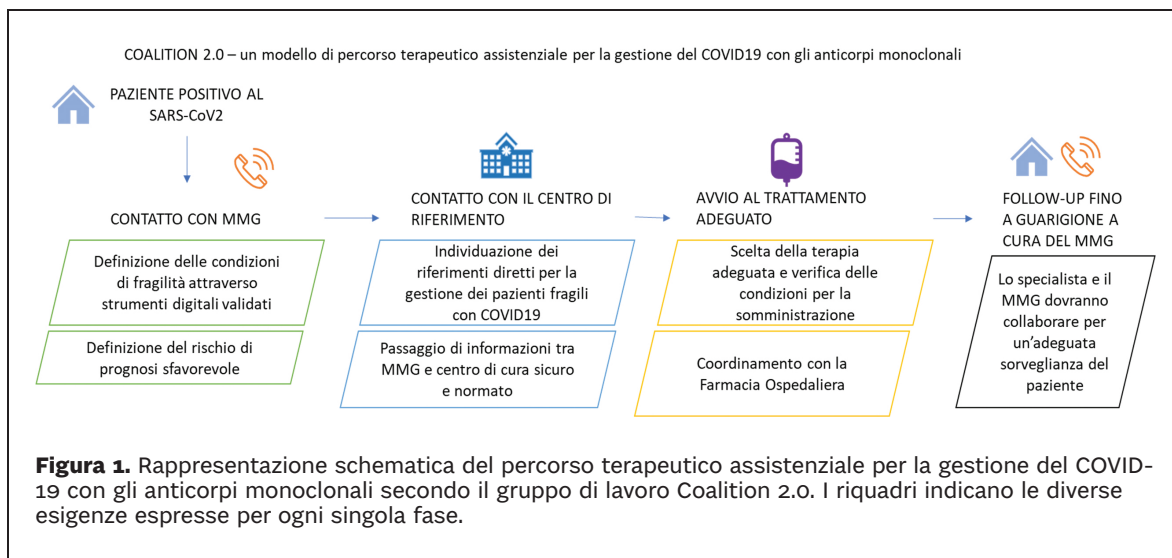
**dalla comparsa dei sintomi.**

La creazione di questa sorta di "corsia preferenziale" tra MMG e centro di cura ha il vantaggio di accelerare l'inizio di eventuali terapie antivirali o monoclonali, e di migliorare lo scambio di informazioni per il monitoraggio nel breve o nel lungo termine nel caso di sequele post-guarigione. Questo obiettivo permetterà, inoltre, di **ottimizzare le risorse e ridurre il carico di lavoro per entrambe le realtà mediche e conferirà al paziente la sicurezza di una gestione della sua condizione senza soluzione di continuità.**

Un altro elemento che dovrà essere considerato sarà quello di predisporre **strutture ospedaliere modulari e "duttili", che siano cioè in grado di affrontare l'emergenza infettiva/pandemica, senza però penalizzare il resto della popolazione di pazienti acuti e cronici.** Alla luce della necessità di articolare un percorso preferenziale e diretto con i medici e le strutture extraospedaliere del territorio, l'ospedale dovrà modificare la propria struttura e la propria organizzazione per potere affrontare al meglio eventuali nuove criticità, infettive o di altra natura, adattandosi alle necessità.

Le società rappresentate e





coinvolte in questo documento hanno proposto di elaborare **un workflow a 5 step che si propone qui di seguito** (Figura 1).

**1 - DEFINIZIONE CONDIZIONI DI FRAGILITÀ E VULNERABILITÀ DEL PAZIENTE**

**In prima battuta il MMG che è venuto a conoscenza della positività di un paziente, valuta se questi possieda le caratteristiche che ne possono determinare una fragilità e un maggiore rischio di decorso sfavorevole dell'infezione.** Come ben dettagliato nel paragrafo 2.2 del presente documento, gli strumenti HS-FI e HF-CoVID, validati dalla SIMG, permettono di valutare al momento della visita presso il MMG sia la fragilità sia la vulnerabilità del paziente rispetto al COVID-19. Lo strumento digitale permette di restituire attraverso un'indicazione semaforica il livello di fragilità

e del rischio di un eventuale prognosi sfavorevole. Inoltre, le due liste si possono facilmente confrontare gerarchizzando per età e ottenere un'unica lista di vulnerabili altamente fragili a età decrescente. Il MMG ha quindi uno strumento rapido e automatico per definire velocemente il percorso che il paziente dovrà seguire.

**2 - CONTATTO CON LO SPECIALISTA DI RIFERIMENTO SUL TERRITORIO**

**Qualora sia effettivamente verificata la fragilità del paziente, e sia verificata la non indicazione al trattamento antivirale o al ricovero ospedaliero, il MMG promuove il contatto con lo specialista.** Come noto, a livello nazionale esiste un'ampia eterogeneità nella gestione dei pazienti COVID-19; infatti, laddove non sia disponibile il reparto di infettivologia, il paziente viene preso in carico da di-

verse specialità: medicina interna, pronto soccorso, pneumologia, che, così come accaduto nel corso della recente pandemia, afferisce alla cosiddetta area medica non-critica, secondo la definizione AGENAS. **Il MMG deve quindi poter conoscere, all'interno della struttura individuata nel territorio, la figura di riferimento per la gestione dei pazienti fragili con COVID-19,** che potrebbero giovare di un rapido avvio alle terapie monoclonali, in modo preciso ed evitando rimandi di ufficio o reparti. Una volta definito il contatto sarà necessaria la condivisione in sicurezza delle informazioni relative al paziente. Questo step è unanimemente definito come il nodo critico del processo di cura. **L'individuazione della figura di riferimento territoriale per la gestione della cura per i pazienti fragili e il passaggio di informazioni tra MMG e centro di cura sono**



**processi che vanno istituzionalizzati** e resi quindi di veloce realizzazione, nel rispetto delle normative anche in materia di tutela dei dati personali.

### 3 - DEFINIZIONE DELLA TERAPIA PIÙ ADATTA ALLE CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE

**Lo specialista responsabile avrà la possibilità di definire, secondo le caratteristiche del paziente, la terapia migliore sui trattamenti attualmente disponibili e autorizzati dalle note AIFA attive al momento.** Nel caso di utilizzo degli anticorpi monoclonali, la loro somministrazione potrà avvenire a livello ospedaliero (per gli anticorpi monoclonali a infusione). Il primo importante passaggio da operare è che **la somministrazione del farmaco avvenga rapidamente:** come noto, le terapie hanno dimostrato efficacia nel ridurre le ospedalizzazioni e la prognosi sfavorevole della malattia se somministrate nei primi 10 giorni dall'esposizione al virus; pertanto, **il trattamento deve iniziare nei primi 5 giorni dalla comparsa dei sintomi.** Il secondo requisito operativo nel caso della somministrazione per infusione è che la struttura designata abbia **le strutture necessarie per somministrare le terapie** (lettini o poltrone infusionali a disposizione per il trattamento e il periodo di osservazione post-infusione di circa un'ora) con un percorso COVID-19 dedicato.

### 4 - COORDINAMENTO CON LA FARMACIA OSPEDALIERA

**I tempi ridotti, dalla presa in carico del paziente alla somministrazione del trattamento, richiedono uno stretto coordinamento dei prescrittori con il farmacista ospedaliero** il quale, nell'ottica di un corretto flusso operativo, procederà all'allestimento dell'anticorpo monoclonale, dopo aver verificato il corretto inserimento della terapia sul Registro di Monitoraggio AIFA e la scheda di prescrizione per l'allestimento galenico, secondo le procedure riprese dalla scheda tecnica di prodotto; la terapia sarà quindi dispensata allo specialista aziendale degli ambulatori dedicati alla somministrazione e alla sorveglianza, o alle unità speciali di continuità assistenziale (MMG, medici di continuità assistenziale, specialisti) per procedere all'eventuale somministrazione domiciliare se autorizzata dal protocollo regionale. Per questo motivo sarà importante il coordinamento con le farmacie ospedaliere.

### 5 - FOLLOW-UP DOMICILIARE POST-TERAPIA E FINO ALLA GUARIGIONE

**Il flusso operativo termina con la fase di follow-up del paziente. Ricevuta la terapia il paziente verrà seguito sugli sviluppi della malattia giornalmente per i primi 5 giorni e ogni 5 giorni fino a successivo tampone di controllo per**

**la verifica di avvenuta guarigione.** Il monitoraggio giornaliero nei primi 5 giorni seguirà in particolare i criteri della vigile attesa, con misurazione periodica della saturazione di ossigeno con pulsossimetria, Modified Early Warning Score, misurazione della temperatura corporea, e di nutrizione e idratazione appropriate, in accordo con la Circolare ministeriale sulla Gestione del paziente domiciliare, del 30 novembre 2020.

Al termine della terapia e del controllo in acuto di eventuali reazioni all'infusione, lo specialista dovrà riferire al MMG gli aspetti necessari per un'adeguata sorveglianza del paziente e la definizione di eventuali condizioni da riferire prontamente; il MMG dovrà mantenere "la vigile attesa" e programmare il tampone di controllo come previsto dagli attuali protocolli di monitoraggio. Qualora il paziente abbia delle malattie croniche respiratorie o cardiovascolari, in particolare a guarigione avvenuta, ovvero al raggiungimento del tampone negativo o dopo 21 giorni dal primo tampone positivo, **sarà necessario prevedere un monitoraggio di eventuali sequele.** Su questo fronte l'alleanza terapeutica che si è creata nella prima fase di trattamento potrà essere allargata ai colleghi del centro di cura che potranno meglio seguire queste eventualità, che si auspica saranno limitate dall'efficacia terapeutica della terapia monoclonale utilizzata. ↻

## Il punto di vista del paziente

### Aspettative e necessità del paziente: il punto di vista dell'associazione Cittadinanzattiva

Cittadinanzattiva è un'organizzazione, fondata nel 1978, che promuove l'attivismo dei cittadini per la tutela dei diritti, la cura dei beni comuni, il sostegno alle persone in condizioni di debolezza; tra le attività coordinate da Cittadinanzattiva nel 1996 è stato istituito il Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC), una rete che rappresenta un esempio di alleanza trasversale di circa 110 tra associazioni e federazioni di persone affette da patologie croniche e rare, per la tutela dei propri diritti. I dati relativi alla cronicità in Italia rendono evidente che **in un contesto come quello della pandemia la cronicità debba essere considerata tra le priorità nella gestione dei pazienti**: la cronicità, secondo i dati Istat, infatti, riguarda 24 milioni di persone, il 40% della popolazione totale, la metà della quale presenta comorbidità, con un'incidenza maggiore nelle donne, in costante aumento. Cittadinanzattiva e la rete del CnAMC realizzano ogni anno un Rapporto Nazionale sulle Politiche della Cronicità (RNPC).

Negli ultimi due anni, il RNPC ha evidenziato come l'emergenza sanitaria abbia avuto un impatto sulla vita delle persone con una patologia croni-

*Per tre pazienti su cinque cancellati visite, interventi o esami: potenziate le attività di sostegno da parte delle Associazioni*

ca e rara. Nel Rapporto del 2020 "Isolati ma non soli: la risposta alla pandemia nel racconto delle associazioni", è stato chiesto alle associazioni di raccontare **la loro esperienza nella gestione delle cronicità durante la pandemia**. Il rapporto restituisce il vissuto di chi, con una patologia cronica o rara, è stato "più isolato" di altri; sono emersi in modo evidente i problemi che le persone fragili, con una o più patologie croniche o rare, hanno incontrato nei confronti del servizio sanitario totalmente e "eroicamente" concentrato nell'arginare l'epidemia, e nel contempo sono stati evidenziati i limiti che pre-esistevano all'emergenza, nell'ambito dell'accesso ai servizi sociosanitari. Per quanto riguarda le principali criticità segnalate, **più di due pazienti su cinque raccontano di visite, esami o interventi cancellati; più di uno su tre ha avuto difficoltà a restare in contatto con gli**

**specialisti e i centri di riferimento per la propria patologia; più di uno su dieci non aveva a disposizione i dispositivi di protezione individuale o non ha trovato i farmaci di cui aveva necessità perché, molto spesso, utilizzati per i pazienti COVID-19.**

Alle difficoltà "pratiche" **si sono aggiunti i disagi psicologici**, segnalati da quasi tre cittadini su cinque: incertezza, paura, ansia, tristezza, senso di solitudine, angoscia, fatica, confusione. Sono questi gli effetti che la pandemia ha scatenato sui pazienti con malattie croniche e rare, a partire dal lockdown e con conseguenze ben visibili ancora oggi. [35]

Le associazioni, dopo un primo momento di indeterminazione e preoccupazione, hanno provato a dare delle risposte ai nuovi bisogni di salute a seguito dell'emergenza sanitaria, fornendo delle risposte pratiche e immediate ai pazienti. **Oltre l'85% delle associazioni ha potenziato le attività** per restare in contatto e sostenere, nelle modalità e ambiti più vari, i propri associati: il 70% ha incrementato i canali di comunicazione verso i propri associati, il 50% ha attivato servizi di sostegno psicologico, il 38% servizi di socializzazione come laboratori, videochat di gruppo, raccolta di testimonianze, giochi, supporto sociale ed educativo; quasi il 15% ha organizzato videolezioni di attività motoria e

circa il 9% ha attivato anche un servizio di assistenza legale e lavorativa. **Una associazione su tre ha stretto collaborazioni con professionisti sanitari per ottenere informazioni e consulenze online per i propri pazienti, ma anche con altre realtà associative per realizzare campagne di informazione e fare pressione sulle istituzioni.** [35]

Nel Rapporto del 2021 "La cura che (ancora) non c'è", si è cercato di evidenziare e rilevare i bisogni e le necessità dei pazienti oltre che il punto di vista dei presidenti delle associazioni. Un paziente su due dichiara che con la pandemia sono aumentate le criticità nell'accesso alla diagnosi e cura per la propria patologia. A subire rinvii e ritardi sono ancora le visite specialistiche e diagnostiche, in aumento le difficoltà ad attivare l'assistenza domiciliare integrata e a farsi riconoscere l'invalidità o handicap. Va meglio sul fronte della prevenzione, grazie al recupero di alcuni ritardi negli screening programmati e nelle vaccinazioni ordinarie. **La pandemia ha avuto un impatto positivo sui servizi e programmi di telemedicina che, a detta dell'oltre il 58% delle associazioni, sono stati incrementati**, sebbene quasi tre associazioni su quattro denunciano la presenza di **importanti differenze sul territorio nazionale e regionali** nella gestione e presa in carico dei pazienti: ad esempio, solo poco più di una su due (52,3%) afferma che sono presenti ovunque i registri di patologia (archivi informatizzati con i dati dei pazienti) e i

cosiddetti PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali). Più di uno su tre (34,3%) ha incontrato difficoltà per **l'assistenza domiciliare integrata**, e ben il 71% dichiara che la situazione è peggiorata rispetto al periodo pre-Covid. [36]

Le risorse che stanno arrivando con il PNRR sono preziose, ma vanno accompagnate con misure che ne consentano solidità strutturale anche dopo il 2025, a cominciare da un adeguato potenziamento del personale sanitario, e con la realizzazione di quelli che da tempo sono strumenti prioritari ma ancora non attuati appieno per rispondere alle esigenze dei malati cronici e rari. Si tratta innanzitutto di dare ovunque uniforme attuazione, tanto a livello regionale, quanto a quello aziendale, ai PDTA e al Piano nazionale delle cronicità e monitorare il raggiungimento degli obiettivi previsti; di finanziare e monitorare il rispetto dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) su tutto il territorio, al fine di ridurre le diseguaglianze tra regioni e assicurare a tutti i cittadini pari diritti. Tutto questo è importante che sia fatto attraverso un confronto costante con i cittadini e le associazioni di tutela dei diritti dei pazienti che, in questo anno e mezzo di pandemia, hanno mostrato di essere un fondamentale tassello del welfare del nostro Paese.

**Questo elemento viene senz'altro colto da questo documento di consenso; pertanto, Cittadinanzattiva ritiene che debba essere mantenuto, come modello virtuoso, anche dopo la ces-**

**szazione delle procedure di carattere emergenziale applicate fino ad oggi.**

Il primo obiettivo a livello nazionale, infatti, dovrà essere quello di lavorare in sinergia: tutti gli attori del Servizio Sanitario Nazionale, personale sanitario, cittadini, pazienti e istituzioni, devono applicare modelli organizzativi fondati sullo scambio di informazioni; è necessario, infatti, ricostruire il rapporto di fiducia tra medico e paziente, rapporto basato sullo scambio reciproco di informazioni, comunicazione e ascolto. Alcuni modelli di assistenza che si stanno concretizzando in questa fase dimostrano **che è possibile e auspicabile spostare diverse prestazioni dall'ospedale (day hospital o ambulatori) al domicilio del paziente o verso i distretti sanitari, attraverso il forte coinvolgimento di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.** È importante, quindi, pianificare percorsi e procedure *ad hoc* con riferimento alla persona, con bisogni clinici ma anche assistenziali e sociali, con diverse forme di fragilità, e per i loro familiari o *caregiver*, come questo documento di consenso suggerisce.

Anche fuori dall'emergenza di questi mesi, quindi, la condizione della sanità pubblica e la sua riforma devono essere affrontate in un'ottica di protagonismo delle comunità e di sinergia tra istituzioni, operatori sanitari e cittadini. Questo documento rappresenta un esempio virtuoso degli sforzi organizzativi che occorre introdurre e rendere operativi a livello routinario fuori da un contesto emergenziale. ➔

## Conclusioni

*Professor Massimo Andreoni per conto di SIMIT:*

I fondi stanziati attraverso il PNRR porteranno sicuramente a una profonda rivisitazione dell'attività assistenziale, e si propone di trasformare l'intero sistema da una visione ospedalocentrica a una gestione maggiormente delocalizzata a livello territoriale. Il territorio diventerebbe quindi una rete di cui l'ospedale può servirsi per garantire un miglior accesso alle cure. La pandemia da COVID-19 ha avuto un effetto sicuramente prorompente su tanti aspetti della vita globale, tuttavia è stato un momento di grande evoluzione sia dal punto di vista della ricerca sia dal punto di vista dell'organizzazione ospedaliera che ha saputo accelerare in modo virtuoso strutture e competenze; **è quindi auspicabile che le best practice e i modelli di gestione, come quello proposto in questo documento, possano essere mantenuti e considerati un punto di partenza da migliorare, nonostante l'evoluzione che il PNRR apporterà al nostro Servizio Sanitario.**

*Dottore Pierangelo Lora Aprile per conto di SIMG:*

Nel corso del 2022 la medicina del territorio, che negli anni è stata sottostimata e sottofinanziata, ha avuto la possibilità di presentarsi come un'importante risorsa, non solo per assicurare appropriatezza e sostenibilità di alcune terapie, ma anche come possibilità di equità di accesso alle cure da parte dei cittadini più fragili. Un esempio concreto è stata l'applicazione del modello proposto in questo documento: **il medico sul territorio ha oggi la possibilità di individuare i pazienti in accordo a score di rischio e di prescrivere direttamente l'antivirale oppure riferirsi, qualora le condizioni lo rendano necessario, allo specialista più vicino. Questo permette di abbreviare notevolmente i tempi di cura, agendo nei termini previsti per la finestra di trattamento che sia per gli antivirali sia per gli anticorpi monoclonali è molto limitata.** È fondamentale che il modello presentato in questo documento, in accordo tra le varie società scientifiche e organizzazioni di rappresentanza dei cittadini, possa essere mantenuto a lungo termine, come **primo esempio di un sistema sanitario che fa rete attorno al cittadino per garantire una gestione della sua salute efficiente.**

*Dottoressa Tiziana Nicoletti per conto di Cittadinanzattiva:*

La pandemia non è ancora superata, ma siamo già chiamati a fare i conti con quanto ci sta lasciando in eredità: una notevole richiesta di servizi e bisogni di salute di cittadini. La sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale si giocherà sulla capacità di rimettere al centro dell'azione politica la salute dei cittadini, puntando sulla diagnosi precoce e sulla presa in carico del paziente fragile, che consenta un accesso tempestivo alle cure su tutto il territorio. Al contempo, sarà fondamentale rafforzare la collaborazione tra i professionisti e la comunicazione tra medico e paziente. Da una parte, infatti, per contrastare la pandemia da COVID-19 sono ormai disponibili diverse strategie preventive (come i vaccini) e terapeutiche (come gli anticorpi monoclonali e gli antivirali) che occorre presentare adeguatamente ai cittadini, definendo le precise indicazioni d'uso, in particolare per i pazienti fragili e i loro familiari e caregiver. Dall'altra il cittadino, ancor più se in una condizione di fragilità, dovrà impegnarsi per avvisare tempestivamente il medico della comparsa dei sintomi riconducibili al COVID-19, per poter accedere alle cure più idonee in base al quadro clinico di riferimento.

### Acknowledgment

Gli autori del documento (Professore Massimo Andreoni, Dottore Pierangelo Lora Aprile, Dottoressa Tiziana Nicoletti) ringraziano per il supporto editoriale la Dottoressa Daniela Longo.

## Bibliografia

1. Papanikolaou V et al., From delta to Omicron: S1-RBD/S2 mutation/deletion equilibrium in SARS-CoV-2 defined variants. *Gene* 814; 2022: 146134
2. Luring AS et al., Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ* 2022;376:e069761
3. McLean G et al., The Impact of Evolving SARS-CoV-2 Mutations and Variants on COVID-19 Vaccines. *American Society for Microbiology*, 2022; 13(2)
4. Lavine JS et al., Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science* 2021; 371:741–745
5. Rapporto Torniamo a curarci: non leviamo il medico di turno\_Febbraio 2021 Cittadinanzattiva. Disponibilie su <https://www.cittadinanzattiva.it/comunicati/13864-pandemia-e-cure-pubblicato-il-report-della-campagna-torniamo-a-curarci.html>
6. Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale. Roma: Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità; 2020
7. Hewitt J et al., The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health* 2020; 5: e444–51
8. Pranata R et al., Clinical frailty scale and mortality in COVID-19: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2021; 93:104324
9. Bavaro DF et al., Peculiar clinical presentation of COVID-19 and predictors of mortality in the elderly: A multicentre retrospective cohort study *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 105: 709–715
10. Searle SD and Rockwood K, Does determining the degree of frailty help pandemic decision-making when resources are scarce? [www.thelancet.com/healthy-longevity](http://www.thelancet.com/healthy-longevity)
11. Istituto Superiore della Sanità Report Esteso ISS COVID-19: sorveglianza, impatto delle infezioni ed efficacia vaccinale. Aggiornamento Nazionale 9/11/2022– Ore 12:00 Data Pubblicazione: 11/11/2022Chenchula S et al., Current evidence on efficacy of COVID 19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol*. 2022;94:2969–2976.
12. Chalkias S et al., A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1279-1291.
13. Gilad V and Masoero G, Treatment of COVID-19 Patients in Italy: A Physician's Experience and Insights. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(3):e0028.
14. Galluccio F et al., Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2077-2084.
15. Gavriatopoulou M et al., Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and Experimental Medicine*. 2020;



16. Singh SP et al., Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021;93(1):275-299
17. AIFA: autorizzazione anticorpi monoclonali (scaricato il 10 ottobre 2022) <https://www.aifa.gov.it/-/modifiche-registro-anticorpi-monoclonali-covid-19>
18. Corti D et al., Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell.* 2021; 184: 3086-3108
19. Chen P et al., SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):229-237
20. Weinreich DM et al., REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(3):229-237
21. Hoffmann M et al., The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell.* 2022; 185: 447-456
22. Gupta A et al., Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab, *N Engl J Med* 2021;385:1941-50
23. Cortegiani A et al., Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review *Pulmonology.* 2021;27(1):52-66
24. Raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers. 9 – Agg. 31/05/2022
25. Tocilizumab nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 CTS, 09 giugno 2021 Disponibile su [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267737/Tocilizumab\\_09.06.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267737/Tocilizumab_09.06.2021.pdf)
26. Hurt AC and Wheatley AK, Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. *Viruses.* 2021; 13: 628.
27. Epicentro, ISS, Il ruolo delle patologie croniche pregresse nella prognosi dei pazienti COVID-19 (scaricato il 19 agosto 2021) <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-flussi-dati-confronto-patologie-croniche-pregresse>
28. Salini S et al., Frailty in Elderly Patients with Covid-19: A Narrative Review. *Gerontology & Geriatric Medicine.* 2022; 8: 1-7
29. Maltese G et al., Frailty and COVID-19: A Systematic Scoping Review. *J. Clin. Med.* 2020; 9:2106
30. Church S et al., A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatrics.* 2020; 20:393
31. Lapi S et al., Predicting the risk of severe COVID-19 outcomes in primary care: development and validation of a vulnerability index for equitable allocation of effective vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(3):377-384.
32. Linee di indirizzo infermiere di famiglia/comunità ex L. 17 luglio 2020, n. 77” della Conferenza delle Regioni del 10/09/2020 Disponibile su <http://www.regioni.it/new-sletter/n-3909/del-17-09-2020/infermiere-di-famiglia-e-di-comunita-linee-di-indirizzo-21653/>



33. Sviluppo e validazione di un Vulnerability Index (VI) del paziente con Sars-CoV-2 nel setting delle cure primarie. Report finale [www.healthsearch.it](http://www.healthsearch.it)
34. Rapporto Nazionale sulle Politiche della Cronicità – Cittadinanzattiva 2020 – <https://www.cittadinanzattiva.it/comunicati/13600-presentato-il-xviii-rapporto-nazionale-di-cittadinanzattiva-sulle-politiche-della-cronicita.html>
35. Rapporto Nazionale sulle Politiche della Cronicità – Cittadinanzattiva 2021 – <https://www.cittadinanzattiva.it/notizie/14609-presentato-il-xix-rapporto-nazionale-sulle-politiche-della-cronicita>.

















Il Settimanale **24 ORE**

# Sanità



Con il contributo non condizionante di



Sponsor dell'iniziativa è GSK. GSK non ha avuto alcun ruolo nella review dei contenuti, redatti autonomamente ed integralmente da Bold/Ad e dai propri collaboratori, che se ne assumono l'esclusiva responsabilità