



ELSEVIER

Elenchi dei contenuti disponibili su [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## EMedicina clinica

pagina iniziale della rivista: <https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>

Documento di ricerca

## Un semplice algoritmo di terapia domiciliare per prevenire il ricovero in ospedale per i pazienti COVID19: uno studio di coorte abbinato osservazionale retrospettivo

Fredy Suter<sup>un</sup>, Elena Consolaro<sup>B</sup>, Stefania Pedroni<sup>B</sup>, Chiara Moroni<sup>B</sup>, Elena Pasto<sup>B</sup>,  
 Maria Vittoria Paganini<sup>B</sup>, Grazia Pravettoni<sup>C</sup>, Umberto Cantarelli<sup>D</sup>, Nadia Rubis<sup>e</sup>,  
 Norberto Perico<sup>e,1,\*</sup>, Annalisa Perna<sup>e</sup>, Tobia Peracchi<sup>e</sup>, Piero Ruggerenti<sup>un,e,1</sup>,  
 Giuseppe Remuzzi<sup>e,1</sup>

<sup>un</sup> Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

<sup>B</sup> ATS Insubria, Varese, Italia

<sup>C</sup> Ospedale Circolo di Busto Arsizio, Varese, Italia

<sup>D</sup> ASL Teramo, Teramo, Italia

<sup>e</sup> Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Bergamo, Italia

## ARTICOLO

## INFORMAZIONI

Storia dell'articolo:  
 Ricevuto il 30 marzo 2021  
 Rivisto il 7 maggio 2021  
 Accettato il 17 maggio 2021  
 Disponibile online xxx

## Parole chiave:

COVID-19  
 SARS-CoV-2  
 Algoritmo di terapia domiciliare semplice  
 Studio osservazionale di coorte abbinata  
 Medici di famiglia  
 I primi sintomi a casa

## ASTRATTO

**Sfondo:** Algoritmi di trattamento domiciliare efficaci implementati sulla base di un razionale fisiopatologico e farmacologico per accelerare il recupero e prevenire il ricovero in ospedale dei pazienti con malattia da coronavirus precoce 2019 (COVID-19) avrebbero importanti implicazioni per i pazienti e il sistema sanitario.

**Metodi:** Questo studio accademico di coorte abbinata ha confrontato i risultati di 90 pazienti consenzienti consecutivi con COVID-19 lieve trattati a casa dai loro medici di famiglia tra ottobre 2020 e gennaio 2021 nel nord e centro Italia, secondo l'algoritmo di raccomandazione proposto, con i risultati per 90 anni -, pazienti abbinati per sesso e comorbidità che hanno ricevuto altri regimi terapeutici. L'outcome primario era il tempo alla risoluzione dei sintomi principali. Gli esiti secondari includevano la prevenzione del ricovero. Le analisi erano per intenzione di trattamento.

**Risultati:** Tutti i pazienti hanno raggiunto una remissione completa. Il tempo mediano [IQR] alla risoluzione dei sintomi principali è stato di 18 [14-23] giorni nel coorte di programma consigliato e 14 [7-30] giorni nelle partite 'controllo' coorte ( $p = 0.0033$ ). Altri sintomi persistono in una percentuale inferiore di pazienti nel 'consigliato' che nel 'controllo' coorte (23.3% contro 73.3%, rispettivamente,  $p < 0.0001$ ) e per un periodo più breve ( $p = 0.0107$ ). Due pazienti in 'consigliato' coorte sono stati ricoverati in ospedale rispetto a 13 (14.4%) controlli ( $p = 0.0103$ ). L'algoritmo di prevenzione ha ridotto i giorni e i costi cumulativi di ricovero di >90%.

**Interpretazione:** L'implementazione di un algoritmo di trattamento domiciliare precoce non è riuscita ad accelerare il recupero dei principali sintomi di COVID-19, ma ha ridotto il rischio di ricovero e relativi costi di trattamento. dato che disegno dello studio, ulteriori ricerche avrebbero essere necessario a consolidare il proposto trattamento raccomandazioni.

Finanziamento: Fondazione Cav.Lav. Carlo Pesenti

© 2021 Gli autori. Pubblicato da Elsevier Ltd. Questo è un articolo ad accesso libero sotto la licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## 1. Introduzione

La malattia recentemente riconosciuta COVID-19 è causata dal Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave, che si è rapidamente diffuso a livello globale alla fine del 2019, raggiungendo proporzioni pandemiche [1]. Lo spettro clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 è ampio,

\* Autore corrispondente presso: Norberto Perico MD, Istituto di Ricerche Farmacologiche IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per Malattie Rare Aldo e Cele Dacco, Via GB Camozzi 3, 24020 Ranica, Bergamo, Italia.

Indirizzo email: [norberto.perico@marionegri.it](mailto:norberto.perico@marionegri.it) (N. Perico).

<sup>1</sup> Contribuito in egual modo.

comprendente infezione asintomatica, lieve malattia del tratto respiratorio superiore e lievi sintomi extrapolmonari e grave polmonite virale con insufficienza respiratoria e persino morte.2,3]. Dato il crescente numero di morti nel mondo associato alla pandemia[1], nell'ultimo anno abbiamo assistito a una corsa al find farmaci/trattamenti biologici per salvare la vita dei pazienti ospedalizzati e gravemente malati, nonché per sviluppare vaccini [4,5]. A tal fine, sono stati eseguiti o sono in corso studi clinici randomizzati per testare candidati a farmaci sperimentali e farmaci riproposti [6,7]. Tuttavia, per limitare il numero dei ricoveri e dei decessi per malattie gravi, evitando così di spingere gli ospedali ai loro limiti e riducendo notevolmente il tremendo

<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100941>

2589-5370/© 2021 Gli autori. Pubblicato da Elsevier Ltd. Questo è un articolo ad accesso libero sotto la licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Si prega di citare questo articolo come: F. Suter et al., Un semplice algoritmo di terapia domiciliare per prevenire l'ospedalizzazione per i pazienti COVID-19: uno studio di coorte abbinato osservazionale retrospettivo, EClinicalMedicine (2021), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100941>

## Ricerca nel contesto

### Prove prima di questo studio

Abbiamo cercato su PubMed e la Cochrane Library articoli sottoposti a revisione paritaria pubblicati in qualsiasi lingua fino al 19 marzo, 2021, utilizzando i termini di ricerca "nCoV-2019" o "SARS-CoV-2" o "COVID-19" e "presto" o "ambulatoriale" o "trattamento" o "casa". La nostra ricerca non ha identificato studi clinici randomizzati o studi osservazionali che valutassero l'efficacia dei regimi di trattamento mirati ai sintomi precoci e lievi di COVID-19 in ambito ambulatoriale.

### Valore aggiunto di questo studio

In questo studio di coorte abbinato completamente accademico e osservazionale, abbiamo scoperto che il trattamento domiciliare precoce di 90 pazienti consecutivi con COVID-19 lieve da parte dei loro medici di famiglia secondo l'algoritmo di raccomandazione proposto, progettato sulla base di un razionale fisiopatologico e farmacologico, richiedeva qualche giorno in più per ottenere la risoluzione dei sintomi principali tra cui febbre, dispnea, dolore muscoloscheletrico, cefalea e tosse rispetto a 90 pazienti abbinati per età, sesso e comorbidità che hanno ricevuto altri regimi terapeutici (esito primario). Tuttavia, è interessante notare che il trattamento domiciliare dei pazienti COVID-19 secondo l'algoritmo di raccomandazione proposto significativamente ridotta il rischio di ricovero rispetto agli altri trattamenti nel 'controllo' coorte.

### Implicazioni di tutte le prove disponibili

Il risultato scoperto che l'implementazione del semplice algoritmo di trattamento proposto durante la fase iniziale e lieve di COVID-19 ha il potenziale per prevenire la progressione della malattia, limitando potenzialmente la necessità di ricovero ospedaliero, può avere importanti implicazioni per i pazienti e gli operatori sanitari. Tuttavia, dati i limiti dello studio alla luce del suo design, sarebbero necessarie ulteriori ricerche per consolidare l'algoritmo di raccomandazione del trattamento proposto per i pazienti COVID-19 a casa. In effetti, il tempo di ricovero era un risultato secondario dello studio e la possibilità di un incidentefinding non può essere definitivamente escluso. Pertanto, la riduzione osservata dei ricoveri dei pazienti dovrebbe essere considerata come un'ipotesi generatrice di risultati che potrebbero fornire uno sfondo per uno studio prospettico mirato principalmente a testare l'effetto del trattamento su questo risultato.

limitare l'host eccessivo in frasi amatorie all'infezione virale [10]. Altri hanno discusso lo stesso problema per i corticosteroidi [12] e menzionato anche il rischio di infezioni secondarie e altre complicazioni.

Inoltre, i pazienti COVID-19 sono esposti al rischio di eventi tromboembolici, ed è raccomandata la profilassi anticoagulante, salvo controindicazioni, sia per i ricoverati [13,14] o gestito a casa [14] che sono costretti a letto o con mobilità ridotta. Tuttavia, finora non sono stati condotti studi clinici randomizzati su pazienti affetti da COVID-19 per confrontare l'efficacia di diversi regimi mirati ai primi sintomi a casa. L'analisi comparativa delle coorti di pazienti nella pratica clinica quotidiana con aggiustamento per possibili bias di confusione può offrire una buona alternativa agli studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia di nuove terapie [15,16]. Pertanto, abbiamo utilizzato questo approccio in uno studio di coorte abbinato osservazionale retrospettivo per confrontare i risultati di una coorte di pazienti COVID-19 trattati a casa dai loro medici di famiglia secondo un paradigma terapeutico basato sulle raccomandazioni proposte [10].

con i risultati di una coorte di pazienti simili trattati con altri regimi terapeutici.

## 2. Metodi

### 2.1. Disegno dello studio e partecipanti

Questo studio osservazionale retrospettivo ha incluso due coorti abbinati di pazienti COVID-19.

Il 'programma consigliato' La coorte comprendeva 90 pazienti trattati a casa dai loro medici di famiglia secondo le raccomandazioni proposte pubblicate [10,17] tra ottobre 2020 e gennaio 2021. Ha coinvolto i medici di famiglia delle province di Bergamo, Varese e Teramo che avevano seguito le raccomandazioni proposte e manifestato il loro interesse a partecipare allo studio con il coinvolgimento dei propri pazienti. Hanno applicato l'algoritmo di trattamento raccomandato (vedi Materiale Supplementare) all'inizio o entro pochi giorni dall'insorgenza dei sintomi. Ai medici è stato chiesto di compilare un questionario online dopo aver raccolto il modulo di consenso firmato dai pazienti. A tal fine, i pazienti hanno ricevuto dai loro medici informazioni dettagliate sugli obiettivi e sul disegno dello studio. Il questionario includeva informazioni sugli esiti dei sintomi/malattia COVID-19 che erano rilevanti per affrontare gli obiettivi primari, secondari e di sicurezza dello studio osservazionale. Il coordinatore dello studio, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, ha promosso il progetto attraverso i media istituzionali on line. Adulti maschi e femmine (18 anni), con sintomi precoci e lievi di COVID-

19, che hanno iniziato il trattamento raccomandato senza attendere i risultati di un eventuale tampone nasofaringeo, erano idonei a partecipare. Soggetti che hanno richiesto il ricovero immediato in ospedale a causa di gravi sintomi di COVID-19 all'esordio, secondo il medico di famiglia's valutazione, sono stati esclusi.

Novanta pazienti COVID-19 abbinati per età, sesso, malattie concomitanti (ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, obesità, malattia renale cronica) e sintomi all'esordio della malattia, che erano stati arruolati nel "Studio dei fattori genetici che influenza la suscettibilità e la gravità del COVID-19" (lo studio ORIGIN) e trattati a casa dai medici di famiglia con regimi farmacologici che non erano necessariamente guidati da quelli proposti nelle raccomandazioni, fungevano da controllo. Anche in questa coorte soggetti che secondo il medico di famiglia necessitavano di un ricovero immediato's valutazione a causa di gravi sintomi di malattia all'esordio, non sono stati inclusi. ORIGIN è un ampio studio condotto dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS con l'obiettivo generale di esplorare se le variazioni della firma genetica interindividuale nella popolazione di pazienti COVID-19 residenti nella provincia di Bergamo potrebbero spiegare le diverse risposte osservate a Infezione virale SARS-CoV-2 e quindi diverse caratteristiche cliniche della malattia (ClinicalTrials.gov; NCT04799834). ORIGIN raccoglie, tra gli altri tipi di

costi di trattamento per gli operatori sanitari [8], è fondamentale concentrarsi anche sui medici di base e sui sintomi lievi iniziali nei pazienti COVID-19 a casa.

Come con altre infezioni virali acute, l'inizio precoce del trattamento per COVID-19 potrebbe migliorare gli esiti clinici [9]. Per COVID-19, la maggior parte dei medici di base ha inizialmente trattato i propri pazienti secondo il proprio giudizio, con vari regimi di trattamento che ritengono più appropriati in base alla propria esperienza/competenza. Abbiamo recentemente pubblicato una nota su come stavamo trattando i pazienti a casa sulla base della fisiopatologia sottolineando i sintomi lievi/moderati all'inizio della malattia e la proposta di farmaci semplici che teoricamente meglio fit questi meccanismi. Quindi il razionale farmacologico dell'approccio e l'evidenza clinica disponibile di efficacia, certamente principalmente in pazienti COVID-19 ospedalizzati per ciascuna delle classi di farmaci raccomandate, sono stati forniti [10]. Questo consiste in anti-infiammatori, in particolare gli inibitori relativamente selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) [11], somministrato precocemente nel corso della malattia proprio all'inizio dell'insorgenza dei sintomi, anche prima del tampone nasofaringeo, un approccio che ha lo scopo di

informazioni, tutte le informazioni cliniche previste per l'analisi del 'programma consigliato' coorte. Finora oltre 5000 soggetti consenzienti hanno aderito allo studio ORIGIN.

Lo studio COVER è stato approvato dal Comitato Etico Centralizzato per tutte le sperimentazioni COVID-19 in Italia con sede presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma (Parere n° 263, 31 gennaio 2021) e registrato su ClinicalTrials.gov (NCT04794998). Tutti i partecipanti COVER hanno fornito il consenso informato scritto alla partecipazione allo studio.

## 2.2. Risultati e definizioni

L'esito primario era il tempo (in giorni) dall'inizio dei trattamenti raccomandati proposti o di altri regimi terapeutici alla risoluzione dei sintomi principali (tempo per completare la remissione). "remissione completa" era deficiente completo recupero dai sintomi principali, cioè assenza di febbre, dispnea e/o SpO<sub>2</sub> >94%, tosse, rinite, dolore (mialgia, artralgia, dolore toracico, cefalea, mal di gola), vertigini, nausea, vomito o diarrea, né sindrome secca o occhi rossi.

Gli esiti secondari includevano: 1) Tasso di peggioramento dei pazienti con dispnea grave che richiedeva l'ospedalizzazione nelle due coorti di trattamento. 2) Giorni tra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio dell'anti-infiammatoria ammortata nelle due coorti di trattamento. 3) Conformità con l'algoritmo nella coorte che adotta le raccomandazioni di trattamento proposte, definite come aderenza alla schedula raccomandata, dose giornaliera di farmaci e durata del trattamento. 4) Tasso di remissione completa, come definito sopra, nelle due coorti di trattamento.

5) Tasso di remissione con persistenza di sintomi molto lievi nelle due coorti. Questo è stato chiamato "remissione parziale", e definito come recupero dai principali sintomi di COVID-19, ma persistenza di sintomi come anosmia, ageusia/disgeusia, mancanza di appetito, affaticamento. Inoltre, il tempo di persistenza di questi sintomi (<30 giorni, o 30 a 60, o >60 giorni dopo "remissione completa") è stata valutata. prevediamo i potenziali fattori confondenti di base, come età, sesso e malattie concomitanti che potenzialmente aumentano il rischio di una grave malattia da COVID-19 [18 20].

Inoltre, sono stati valutati gli eventi avversi gravi (SAE) e non gravi (AE) correlati ai trattamenti somministrati. La gravità/non gravità degli eventi osservati e le loro relazioni causali con i trattamenti sono state determinate dal medico di famiglia responsabile dei pazienti.

## 2.3. Dimensione del campione e analisi statistica

Visti i risultati di uno studio pubblicato di recente [21] e considerando le caratteristiche della nostra popolazione di pazienti COVID-19, abbiamo ipotizzato che il nostro 'la coorte di controllo può avere un tempo più lungo per la risoluzione dei sintomi (tempo per completare la remissione), atteso pari a 20 giorni (DS: 10 giorni) e che nel 'programma consigliato' coorte sarebbe ridotto a 15 giorni. Con le ipotesi di cui sopra, una dimensione del campione di 86 per gruppo (17 in totale) raggiungerebbe il 90% di potere per rifiutare l'ipotesi nulla di medie uguali quando la differenza media della popolazione è  $\mu_1 - \mu_2 = 20 - 15 = 5$  giorni con una deviazione standard per entrambi i gruppi di 10 giorni e con un significatività di  $\alpha$  di 0,05 utilizzando una varianza uguale a due campioni a due code T-test. Tenendo conto di un tasso di abbandono scolastico del 20%, era necessario includere 108 per gruppo (ovvero 216 in totale).

'Programma consigliato' e 'controllo' ci si aspettava che le coorti fossero sufficientemente comparabili al basale. Tuttavia, la corrispondenza è stata effettuata tra i due gruppi [22]. I punteggi sono stati costruiti con regressione logistica utilizzando la procedura SAS "Punteggio di propensione", che ha preso in considerazione almeno le seguenti variabili di base: età, sesso, comorbidità e sintomi di COVID-19 all'esordio (vedi Materiale Supplementare). Le variabili continue sono state analizzate attraverso statistiche descrittive e riportate come media (DS) o mediana [IQR], a seconda dei casi. I cambiamenti all'interno del gruppo rispetto al basale sono stati analizzati con

accoppiato T-test o test dei ranghi con segno di Wilcoxon, a seconda dei casi. L'analisi di sopravvivenza per i dati raggruppati è stata effettuata mediante SAS PROC PHREG. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) e Stata 15 (StataCorp, College Station, TX). Per l'esito primario è stato considerato un valore p di 0,05 per determinare il significato statistico di cancro. Per gli esiti secondari è stato utilizzato un valore p aggiustato da Bonferroni di 0,01.

Maggiori dettagli sui Metodi adottati per lo studio sono riportati in appendice 'Materiali supplementari'.

## 3. Ruolo della fonte di finanziamento

Lo studio è stato in parte sostenuto da una donazione della Fondazione Cav. lav. Carlo Pesenti (Bergamo - Italia) all'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. La Fondazione Cav. lav. Carlo Pesenti non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati; per iscritto la relazione; e nella decisione di sottoporre il lavoro alla pubblicazione. Tutti gli autori hanno avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e si assumono la responsabilità di inviarli per la pubblicazione.

## 4. Risultati

Tra ottobre 2020 e gennaio 2021, sette medici di famiglia che hanno espresso interesse a partecipare a questo studio retrospettivo hanno riportato 90 partecipanti consenzienti consecutivi con sintomi precoci di COVID-19 che hanno trattato a casa secondo le raccomandazioni proposte ('raccomandazione' coorte) [10]. Tutti questi individui avevano confinata SARS-CoV-2 da tamponi nasofaringei positivi. Ottantotto dei 90 individui identificati dal set di dati ORIGIN che erano stati abbinati per età, sesso e principali malattie concomitanti ('controllo' coorte) presentato con COVID-19 tra marzo e maggio 2020 e due partecipanti in ottobre 2020 e gennaio 2021. Tutti erano casi COVID-19 confirmed da tampone nasofaringeo o da test sierologici, e trattati a casa dai loro medici di famiglia con qualunque regime i medici ritenessero più appropriato in base alla loro competenza/esperienza. Entrambe le coorti avevano una leggera prevalenza di femmine (56,7%) ed erano comparabili in termini di fascia di età, con la maggior parte degli individui di età compresa tra 41 e 65 anni (Tabella 1). Allo stesso modo, la distribuzione delle malattie concomitanti era ben bilanciata tra i due gruppi, con pochi individui in più con ipertensione e malattia renale cronica nel 'consigliato' coorte che nel 'controllo' coorte. I sintomi più comuni all'inizio della malattia erano dolore muscoloscheletrico (91,1% contro 83,3%) e febbre (80,0% contro

78,9%), seguito da affaticamento (73,3% vs 76,7%), tosse (60,0% vs 45,6%) e cefalea (56,7% vs 41,1%) in entrambe le coorti (Tabella 1). Più pazienti nel 'consigliato' la coorte ha avuto rinite all'esordio (26,7% vs 8,9%,  $p = 0,003$ ), mentre la diarrea (14,4% vs 30,0%,  $p = 0,019$ ) e dispnea (20,0% vs 36,7%,  $p = 0,02$ ) erano significativamente più frequente nel 'controllo' coorte. In media, la dispnea si è verificata 4-5 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi nel 'consigliato' coorte.

### 4.1. Il risultato principale

Il tempo mediano alla risoluzione dei sintomi principali (remissione completa) è stato di 18 giorni [IQR: 14 23] nel 'consigliato' coorte, leggermente ma significativamente più a lungo ( $p = 0,033$ ) rispetto agli abbinati 'controllo' coorte (14 giorni, IQR: 7 30) (Fig. 1 UN). Il tempo per completare la remissione era paragonabile tra le femmine (mediana [IQR], 'consigliato' coorte: 18 giorni [14 23]; 'controllo' coorte: 15 giorni [8 30],  $p = 0,116$ ) e maschi (mediana [IQR], 'consigliato' coorte: 16 giorni [12 23]; 'controllo' coorte: 10 giorni [6 30],  $p = 0,128$ ) delle due coorti (Fig. 1 B). Allo stesso modo, non c'era alcuna significativa differenza per quanto riguarda il tempo per completare la remissione tra le due coorti per i pazienti di età inferiore ai 65 anni. Il tempo mediano per la risoluzione è stato,

Tabella 1

Sintomi demografici e precoci associati alla malattia da COVID-19 nelle due coorti di trattamento.

	Complessivamente (n = 180)	Coorte di trattamento raccomandata (n = 90)	coorte di controllo (n = 90)	SMD (IC 95%)	Valore P
<b>Caratteristiche demografiche</b>					
<b>Età, anni</b>					
18 40	34 (18,89)	17 (18,89)	17 (18,89)	0 ( 0,114; 0,114) 0	1.000
41 65	90 (50,00)	45 (50,00)	45 (50,00)	( 0,146; 0,146) 0	
66 75	26 (14,44)	13 (14,44)	13 (14,44)	( 0,103; 0,103) 0	
> 75	30 (16,67)	15 (16,67)	15 (16,67)	( 0,109; 0,109) 0	
Maschi, n (%)	78 (43,33)	39 (43,33)	39 (43,33)	( 0,145; 0,145)	1.000
<b>comorbidità, n (%)</b>					
Malattia cardiovascolare	32 (17,78)	16 (17,78)	16 (17,78)	0 ( 0,112; 0,112)	1.000
Ipertensione	57 (31,67)	31 (34,44)	26 (28,89)	0,056 ( 0,08; 0,191) 0	0,522
Diabete mellito	16 (8,89)	8 (8,89)	8 (8,89)	( 0,083; 0,083)	1.000
Sovrappeso/obesità	31 (17,22)	16 (17,78)	15 (16,67)	0,011 ( 0,099; 0,121)	1.000
Malattia renale cronica	2 (1,11)	2 (2,22)	0 (0)	0,022 ( 0,008; 0,053)	0,497
<b>I primi sintomi, n (%)</b>					
Febbre	143 (79,44)	72 (80,00)	71 (78,89)	0,011 ( 0,129; 0,107) 0	1.000
mialgia	100 (55,56)	50 (55,56)	50 (55,56)	( 0,145; 0,145)	1.000
artralgia	57 (31,67)	32 (35,56)	25 (27,78)	0,078 ( 0,058; 0,213)	0,336
Stanchezza/esaurimento	135 (75,00)	66 (73,33)	69 (76,67)	0,033 ( 0,16; 0,093)	0,731
Dispnea	51 (28,33)	18 (20,00)	33 (36,67)	0,167 ( 0,296; 0,037)	0,020
Dolore al petto	23 (12,78)	10 (11,11)	13 (14,44)	0,033 ( 0,131; 0,064)	0,656
Male alla testa	88 (48,89)	51 (56,67)	37 (41,11)	0,156 ( 0,011; 0,3)	0,052
Mancanza di appetito	68 (37,78)	28 (31,11)	40 (44,44)	0,133 ( 0,274; 0,007)	0,090
Tosse	95 (52,78)	54 (60,00)	41 (45,56)	0,144 ( 0,0001; 0,289)	0,073
Mal di gola	37 (20,56)	22 (24,44)	15 (16,67)	0,078 ( 0,04; 0,195)	0,268
Rinite	32 (17,78)	24 (26,67)	8 (8,89)	0,178 ( 0,069; 0,286)	0,003
Vomito/nausea	34 (18,89)	13 (14,44)	21 (23,33)	0,089 ( 0,202; 0,025)	0,182
Diarrea	40 (22,22)	13 (14,44)	27 (30,00)	0,156 ( 0,275; 0,036)	0,019
occhi rossi	20 (11,11)	7 (7,78)	13 (14,44)	0,067 ( 0,158; 0,025)	0,235
Vertigine	5 (2,78)	3 (3,33)	2 (2,22)	0,011 ( 0,037; 0,059)	1.000
Sindrome di Sicca	3 (1,67)	0 (0)	3 (3,33)	0,033 ( 0,07; 0,004)	0,246
anosmia	100 (55,56)	46 (51,11)	54 (60,00)	0,089 ( 0,233; 0,056)	0,294
Ageusia	102 (56,67)	45 (50,00)	57 (63,33)	0,133 ( 0,277; 0,01)	0,098

I dati sono numeri (percentuali). Le differenze tra i gruppi sono state valutate da Fisher's test esatto. SMD, differenza media standardizzata.

tuttavia, significativamente più a lungo nel 'consigliato' che nel 'controllo' coorte per soggetti anziani (> 66 anni) (Fig. 1C).

#### 4.2. Risultati secondari

Due dei 90 pazienti (2,2%) nel 'consigliato' coorte sono stati ricoverati, rispetto a 13 dei 90 (14,4%) nel 'controllo' coorte (Fig. 2UN). Nel 'consigliato' coorte un paziente è stato ricoverato in ospedale a causa di polmonite interstiziale (Tavolo 2). Tuttavia, il paziente ha iniziato spontaneamente a prendere il paracetamolo a casa prima di contattare il medico, il che deve essere considerato una violazione del protocollo. L'altro paziente di questa coorte è stato ricoverato in ospedale 11 giorni dopo la completa remissione dei sintomi di COVID-19 e tampone nasofaringeo SARS-CoV-2 negativo, a causa di dispnea sviluppata pochi giorni dopo il trauma del lobo frontale destro durante un episodio post sincopale correlato ad una documentata embolia polmonare (Tavolo 2). Tutti i pazienti in

'controllo' coorte sono stati ricoverati in ospedale a causa di dispnea secondaria a polmonite interstiziale (Tavolo 2). Il tasso di eventi è stato significativamente più basso nel 'consigliato' che nel 'controllo' coorte (Analisi di sopravvivenza per dati raggruppati,  $p = 0,0103$ ) (Fig. 2UN). La mediana [IQR] dei giorni di ricovero è stata numericamente inferiore nel 'consigliato' che nel 'controllo' coorte (22,0 giorni [7,0 37,0] vs 32,5 giorni [15,0 56,5],  $p = 0,465$ ) (Tavolo 2). Il numero cumulativo di giorni in terapia intensiva, in unità di terapia subintensiva e unità ordinarie è stato, rispettivamente, 11, 1 e 32 nel 'consigliato' coorte, e 104, 13 e 364 nella 'controllo' coorte (Fig. 3UN). Quindi, nel complesso, sono stati solo 44 i giorni di ricovero nel 'consigliato' coorte, rispetto ai 481 dei controlli (9,1%). Coerentemente, i costi di ospedalizzazione cumulativi erano cumula€28.335 contro €296.243 per i controlli (9,6%) (Fig. 3B). Solo 1,2 [IC a 95%: da 1,1 a 1,3] pazienti dovevano essere trattati con l'algoritmo della terapia domiciliare per prevenire un evento di ospedalizzazione.

Nel 'consigliato' coorte, 66 dei 90 pazienti hanno ricevuto un inibitore della COX-2 relativamente selettivo (nimesulide o celecoxib) (Tabella 3). Venti pazienti hanno ricevuto altri FANS, inclusa l'aspirina ( $n = 7$ ). A tredici pazienti sono stati prescritti ibuprofene o indometacina o acetaminofene (paracetamolo), portando la non aderenza all'anti-infiammatorio al 14,4% nella coorte (Tabella 3). D'altra parte, nel 'controllo' coorte, nessuno dei pazienti ha ricevuto inibitori della COX-2 relativamente selettivi e solo uno ha ricevuto aspirina (Tabella 3). Inoltre, in questa coorte, la maggior parte dei pazienti è stata trattata con paracetamolo ( $n = 45$ ), e il restante con ketoprofene o ibuprofene. Il trenta per cento dei pazienti nel 'consigliato' coorte e

9,2% nel 'controllo' coorte sono stati somministrati corticosteroidi ( $p = 0,001$ ) (Tabella 3). A più pazienti sono stati prescritti antibiotici ( $p < 0,001$ ) e anticoagulanti ( $p = 0,004$ ) in 'consigliato' che nel 'controllo' coorte (Tavolo 2). Per quanto riguarda la terapia antibiotica, nel 'consigliato' coorte, il 49% dei pazienti trattati ha ricevuto azitromicina e il 15,7% di amoxicillina/acido clavulanico. Sette pazienti in 'consigliato' coorte e sei nel 'controllo' coorte ha richiesto un apporto di ossigeno delicato a casa per ridurre la saturazione di ossigeno o dopo un primo episodio di dispnea o respiro sibilante (Tabella 3).

È stata ripetuta un'analisi di sensibilità dei ricoveri ospedalieri dopo aver escluso i pazienti che hanno iniziato spontaneamente il trattamento con paracetamolo prima di contattare i propri medici di famiglia nel 'consigliato' coorte e i relativi pazienti abbinati nel 'controllo' coorte. Analogamente all'analisi intention-to-treat, il tasso di eventi era ancora significativamente più basso nel 'consigliato' che nel 'controllo' coorte (Analisi di sopravvivenza per dati raggruppati,  $p = 0,0158$ ) (Fig. 2B). La robustezza di questi risultati sono stati confermato da un'ulteriore analisi esplorativa utilizzando il metodo di ponderazione del trattamento della probabilità inversa (IPTW) che includeva 1779 pazienti nel database di controllo ORIGIN. I dati hanno mostrato un significato di ricovero ospedaliero nettamente inferiore nel in

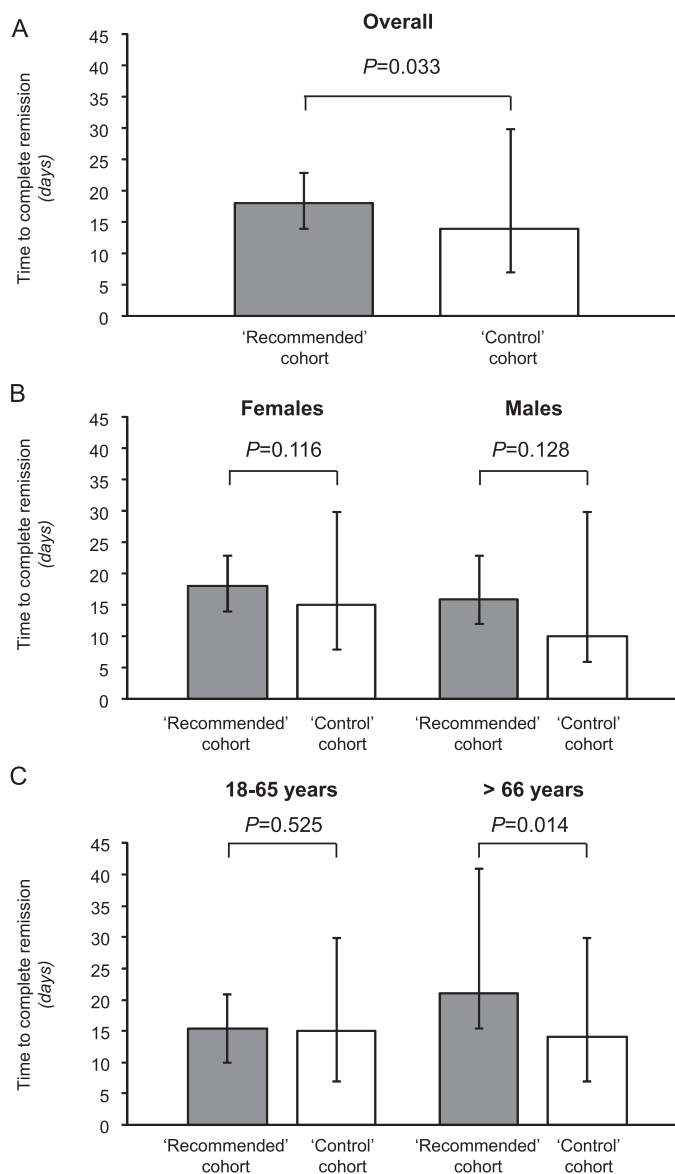


Fig. 1. Tempo per completare la remissione. Tempo per completare la remissione nelle due coorti di trattamento (esito primario, pannello A), nelle due coorti di trattamento in base al sesso (pannello B) e nelle due coorti di trattamento in base alla fascia di età (pannello C). I dati sono la mediana e l'intervallo interquartile. Istogrammi grigi, coorte "trattamento consigliato"; istogrammi bianchi, coorte "controllo". Le differenze tra i gruppi sono state valutate con il test di Mann Whitney.

'consigliato' che nel 'controllo' coorte (0,072; 95% CI, da 0,092 a 0,052,  $p < 0,001$ ). Nel 'consigliato' coorte, anti-infl trattamento ammortorio con i FANS è iniziato a casa entro una mediana di 2 giorni [IQR: 1-3] dopo l'insorgenza dei sintomi di COVID-19. In entrambe le coorti, tutti i pazienti hanno raggiunto una remissione completa, deficome risoluzione dei sintomi principali (Tabella 4). Tuttavia, sintomi come anosmia, ageusia/disgeusia, mancanza di appetito e affaticamento persistono in una percentuale inferiore di pazienti nel 'consigliato' che nel 'controllo' coorte (23,3% vs 73,3%, rispettivamente,  $p < 0,0001$ ). In particolare, questo signifi non è stata documentata alcuna differenza nei sottogruppi di pazienti in cui questi sintomi sono persistiti per meno di 30 giorni o più di 60 giorni (Tabella 4).

## 5. Discussione

In questo studio osservazionale completamente accademico e di coorte abbinata abbiamo scoperto che il trattamento precoce dei pazienti COVID-19 a casa da parte del loro

i medici di famiglia secondo il regime di raccomandazione proposto hanno quasi completamente evitato la necessità di ricovero ospedaliero (l'esito clinicamente più rilevante) a causa della progressione verso una malattia più grave, rispetto ai pazienti nel 'controllo' coorte che è stata curata a casa secondo il proprio medico di famiglia's valutazioni. Ciò si è tradotto in una riduzione di oltre il 90% dei giorni complessivi di ricovero e dei relativi costi di cura. Considerando che le differenze nei primi regimi di trattamento domiciliare erano trascurabili, l'efficacia dei costi dell'algoritmo di terapia domiciliare era terrifico. Questo era coerente con i dati trovando che solo 1,2 pazienti dovevano essere trattati per prevenire un evento di ospedalizzazione. Sebbene lo studio non sia riuscito a rilevare un significant effetto del trattamento in tempo per completare la remissione dei sintomi, l'esito primario dello studio, è degno di nota che il 'consigliato' la coorte ha richiesto qualche giorno in più per raggiungere la risoluzione dei principali sintomi precoci, tra cui febbre, dolore muscoloscheletrico, cefalea e tosse, rispetto alla coorte 'controllo' coorte. I sintomi, come l'anosmia o l'ageusia/disgeusia, persistevano meno frequentemente e per un periodo più breve nel 'consigliato' che nel

'controllo' coorte. Perché l'effetto del trattamento sul rischio di ospedalizzazione fosse così diverso dall'effetto del trattamento sulla durata della malattia è una questione di speculazione. Una spiegazione plausibile è che non stavamo testando trattamenti modificanti la malattia, ma piuttosto confrontando diversi regimi sintomatici. In altre parole, il regime di terapia domiciliare precoce non potrebbe incidere in modo apprezzabile sulla durata delle malattie, ma potrebbe influenzare il fenotipo della malattia, con una conseguente, notevolmente ridotta necessità di ricovero. I risultati sono ancora più sorprendenti se si considera che i controlli presentavano sintomi durante il primo ondata dell'epidemia, quando il sistema sanitario è stato spinto al limite e non tutti i pazienti bisognosi potevano avere accesso all'ospedale a causa delle gravi limitazioni delle risorse disponibili. Pertanto, il minor tasso di ospedalizzazione dei pazienti a cui è stata somministrata la terapia domiciliare secondo le linee guida non può essere attribuito a un accesso limitato agli ospedali.

I pilastri della raccomandazione terapeutica proposta [10] sono tre: i) intervenire all'esordio dei sintomi lievi/moderati a casa; ii) iniziare il trattamento il prima possibile dopo la chiamata del medico di famiglia dal paziente, senza attendere l'esito del tampone nasofaringeo; iii) affidarsi a specifici anti-infl non steroideofarmaci ammortori, salvo controindicazioni. Infatti, dopo l'esposizione iniziale a SARS-CoV-2, i pazienti sviluppano tipicamente sintomi che indicano un'infl processo ammortorio in media da 5 a 6 giorni [23,24]. Approfondimenti sul meccanismo patogeno alla base dell'infezione da SARS-CoV-2 evidenziano il ruolo critico di infliper-risposta ammortoria, caratterizzata da leucociti tissutali infiltrazione, attivazione dei macrofagi, danno endoteliale diffuso, coagulazione del sangue indotta dal complemento e microangiopatia sistemica, nella progressione della malattia [25]. Vi sono prove crescenti che suggeriscono che questo iper-infl reazione ammortoria, piuttosto che il virus stesso, è alla base della progressione verso casi gravi di COVID-19 e pro-inflcitochine e macrofagi ammortori sembrano essere parte integrante dell'inizio e della propagazione di questo processo

[25]. Pertanto, la raccomandazione di iniziare a trattare i sintomi precoci di COVID-19 con i FANS, il cui meccanismo d'azione meglio caratterizzato è l'inibizione dell'attività della cicloossigenasi (COX) della prostaglandina H sintasi 1 e 2, nota anche come COX-1 e COX-2 [26]. COX-2 ha un grande effetto su pro-infl citochine infiammatorie e la sua inibizione non smussa la risposta immunitaria contro la malattia virale [11]. La selettività COX-2 di un particolare farmaco è una variabile continua in relazione alla concentrazione relativa del farmaco richiesta per inibire del 50% gli enzimi COX-1 e COX-2 nei test su sangue intero [26]. Si riscontra una sostanziale sovrapposizione nella selettività della COX-2 tra alcuni coxib (p. es., celecoxib) e alcuni FANS tradizionali (p. es., nimesulide) [26]. L'evidenza sperimentale che celecoxib ha ridotto i livelli di citochine (TNF- $\alpha$ , G-CSF e IL-6) nel lavaggio broncoalveolare fluid nei topi con inflinfezione da uenza A [27], e la sovrapposizione nella selettività COX-2 tra questo coxib e nimesulide, è stata la motivazione per raccomandare questi due farmaci per il trattamento dei primi sintomi di COVID-19 a casa, se non controindicati. Aderenza a questo

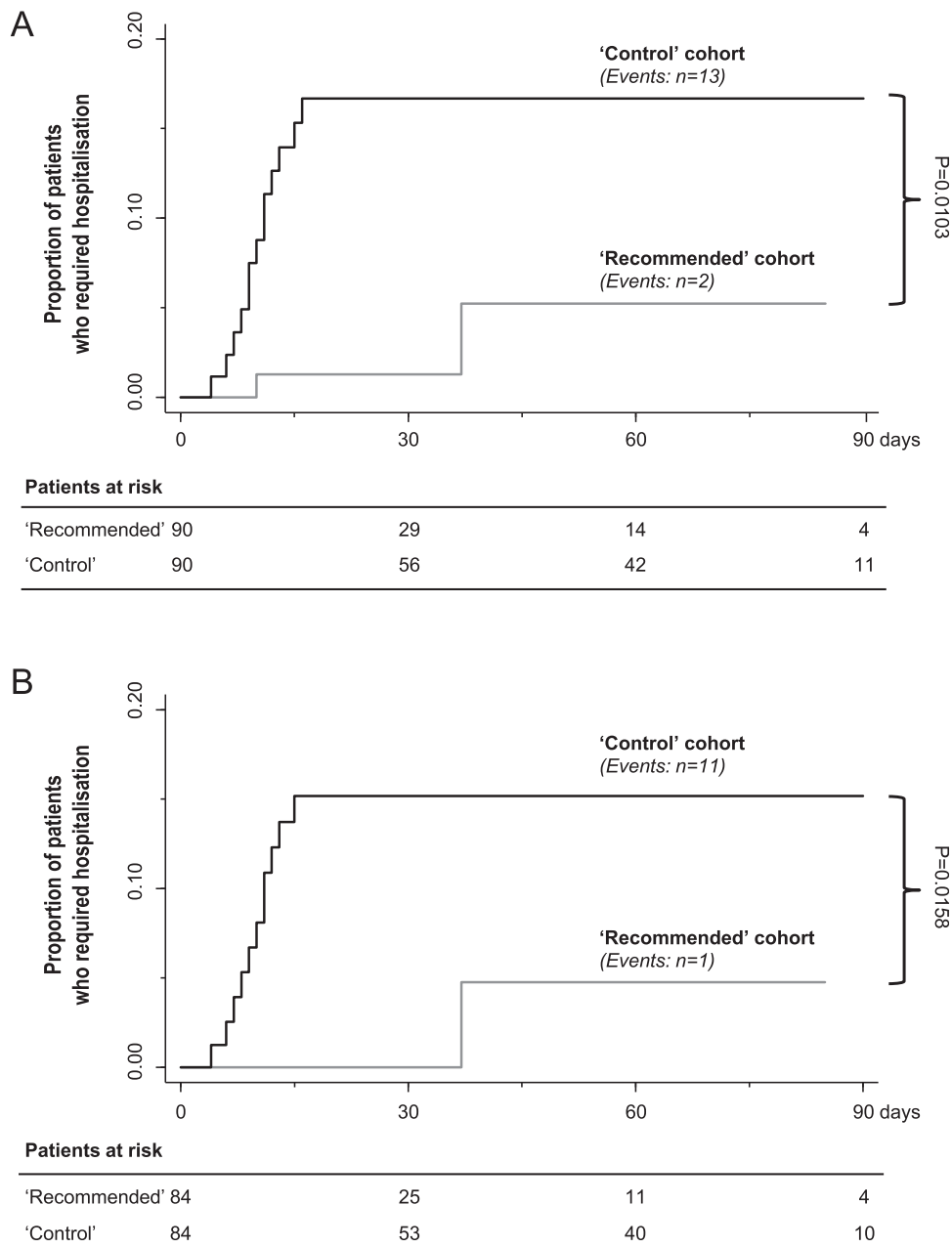


figura 2. Curve di Kaplan-Meier per il ricovero ospedaliero. Le curve di Kaplan Meier mostrano la proporzione di pazienti che hanno richiesto l'ospedalizzazione nelle due coorti di trattamento (pannello A), e dopo aver escluso i pazienti che hanno iniziato spontaneamente il trattamento con paracetamolo prima di contattare i propri medici di famiglia nella coorte "raccomandata" e i relativi pazienti abbinati nel "coorte di controllo" (pannello B). Linea grigia, coorte "trattamento consigliato"; linea nera, coorte di "controllo". I valori di P per il confronto del trattamento sono stati valutati mediante analisi di sopravvivenza per dati raggruppati.

raccomandazione era alta (73,3%) nel 'consigliato' coorte. Al contrario, abbiamo scoperto che in 'controllo' coorte, nessuno dei pazienti ha ricevuto un inibitore della COX-2 e alla maggior parte è stato somministrato paracetamolo, un farmaco con un blando effetto anti-infiammatorio [28]. Il paracetamolo è suggerito come alternativa sicura e raccomandabile per la gestione precoce del dolore e della febbre nei pazienti COVID-19. Tuttavia, va tenuto presente che oltre ad essere un trascurabile anti-infiammatorio, il paracetamolo riduce i livelli di glutazione plasmatico e tissutale quando somministrato a dosi relativamente basse, il che potrebbe esacerbare il COVID-19, come recentemente ipotizzato [29]. Sebbene sia auspicabile un'inibizione più selettiva della COX-2 per limitare la tossicità gastrointestinale osservata con inibitori della COX-2 meno selettivi, i medici possono essere a conoscenza del fatto rilevando che l'uso di FANS è stato associato a tassi più elevati di eventi cardiovascolari [30]. Inoltre, la nimesulide può essere associata a un rischio di epatotossicità, che è molto basso quando il farmaco è

somministrato all'ora consigliata e al dosaggio giornaliero [31]. Tuttavia, in 'consigliato' coorte, il trattamento con nimesulide o celecoxib è stato sicuro e ben tollerato, con un solo paziente che ha riportato dolore epigastrico. Ciò può spiegare il basso tasso di utilizzo dell'aspirina in questa coorte, che secondo le raccomandazioni proposte dovrebbe essere somministrata come trattamento alternativo a nimesulide e celecoxib quando segni di tossicità o controindicazioni a questi farmaci sono portati all'attenzione del medico di famiglia. Tuttavia, l'aspirina potrebbe essere un potenziale trattamento alternativo per COVID-19 a casa, poiché è stato dimostrato che riduce i livelli plasmatici di interleuchine infiammatorie in pazienti con angina cronica stabile [32], e anche di avere attività antivirale contro i virus a RNA delle vie respiratorie

[33]. L'effetto terapeutico di questo farmaco è supportato dall'analisi di uno studio di coorte retrospettivo su 412 pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19, che ha mostrato che la somministrazione di aspirina era



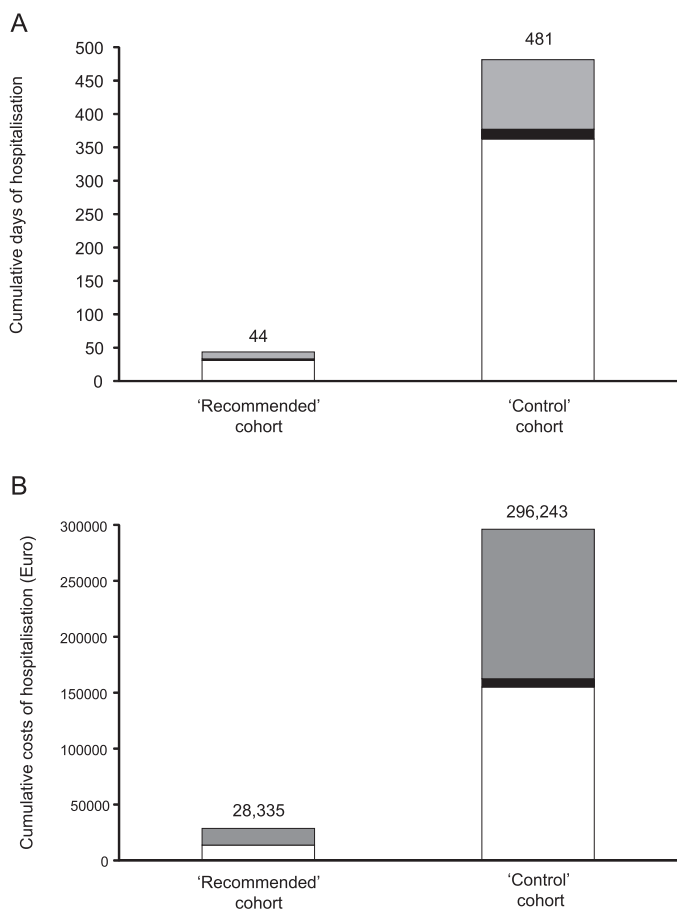


figura 3. Giorni cumulativi di ricovero e relativi costi in le due coorti di studio. Giorni cumulativi di ricovero in 'consigliato' coorte di trattamento e nella 'controllo' coorte, secondo la degenza in reparto ordinario (bianco), unità di terapia subintensiva (nero) e unità di terapia intensiva (grigio) (riquadro A). Costi cumulati per il ricovero in coorte di trattamento raccomandato e nel 'controllo' coorte, secondo la degenza in reparto ordinario (bianco), unità di terapia subintensiva (nero) e unità di terapia intensiva (grigio) (pannello B).

associata in modo indipendente a un ridotto rischio di ventilazione meccanica, ricovero in unità di terapia intensiva e mortalità intraospedaliera [34]. Secondo l'algoritmo di raccomandazione, i corticosteroidi non sono stati utilizzati all'inizio dei sintomi ma solo dopo una media di 8 giorni nel 30% dei pazienti nel 'consigliato' coorte in cui persistevano febbre, mialgia/arthralgia o tosse o quando la saturazione di ossigeno indicavaevolvemente rifiutato. Un paziente di questa coorte stava già ricevendo cronicamente corticosteroidi a causa di connettivite. Questo potrebbe spiegare l'apparente discrepanza in questa coorte tra la percentuale di pazienti trattati con corticosteroidi e la percentuale di coloro che hanno ricevuto ossigenoterapia, dal momento che i medici di famiglia possono aver curato i loro pazienti anche quando non avevano bisogno di ossigenoterapia. D'altra parte, nel 'controllo' coorte, la percentuale di pazienti trattati con corticosteroidi si sovrappone a quella di quelli trattati con ossigenoterapia. Ciò indica che, in contrasto con la 'consigliato' coorte, medici di famiglia nel 'controllo' coorte può aver prescritto corticosteroidi principalmente quando la saturazione di ossigeno è significativamentefigentemente rifiutato.

I corticosteroidi esercitano la loro azione anti-infeffetti ammatatori principalmente inibendo pro-inflgeni ammatatori che codificano per citochine, chemochine, inflenzimi ammatatori per controllare l'inflprocesso ammatatorio e ripristinare l'omeostasi [35]. Tuttavia, l'uso dei corticosteroidi nei pazienti COVID-19 è stato controverso, a causa del rischio di prolungare la presenza del virus nelle vie respiratorie e nel sangue e dell'incidenza di complicanze, come dimostrato in precedenti studi osservazionali in pazienti con polmonite da coronavirus. indotto da SARS e MERS [36,37]. Tuttavia, nessuno dei pazienti in

'consigliato' La coorte a cui sono stati somministrati corticosteroidi ha mostrato particolari effetti collaterali legati all'uso di questi medicinali. L'ampio studio RECOVERY si è rivelato positivotifrisultati di riduzione della mortalità con desametasone in pazienti ospedalizzati con COVID-19 che stavano ricevendo ventilazione meccanica invasiva o solo ossigeno ma non tra quelli che non ricevevano alcun trattamento con ossigeno [6]. Basandosi principalmente su questi risultati, la guida dell'OMS ha fortemente raccomandato i corticosteroidi sistemici nei pazienti con COVID-19 grave, tranne in quelli che non stavano ricevendo supporto respiratorio, che non hanno beneficiatofit dal trattamento [38]. I dati per la fase iniziale di COVID-19, quando i pazienti non sono ricoverati in ospedale, sono scarsi, ma alcune prove indicano che un pronto intervento con corticosteroidi può invertire o almeno attenuare le lesioni iniziali nei polmoni.[12,39]. Costantementefirisultati di un recentissimo studio randomizzato controllato con corticosteroidi per via inalatoria nella comunità [40], ha mostrato che la somministrazione precoce di budesonide per via inalatoria, entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi lievi di COVID-19, ha ridotto notevolmente il rischio di ricovero (1 su 69 partecipanti: 1%) rispetto ai pazienti che ricevono le cure abituali (10 su 70 partecipanti: 14%). Questi risultati sono molto simili a quelli che abbiamo ottenuto nel 'consigliato' coorte, con una dimensione del campione simile. Studi futuri potrebbero probabilmente concentrarsi sull'analisi del rischio/beneficiofit profile di corticosteroidi inalatori di fronte FANS per pazienti COVID-19 a casa con sintomi lievi/moderati.

Oltre a costringere i pazienti a essere costretti a letto anche con sintomi lievi, vi sono prove che nell'infezione da SARS-CoV-2, la disregolazione della cascata coagulativa e fisi verificano sistemi brinolitici, creando un alto rischio di eventi tromboembolici e morte per i pazienti [41]. Pertanto, l'uso di eparina a basso peso molecolare (LMW) a una dose profilattica è stato raccomandato per la gestione dei pazienti COVID-19. Tuttavia, solo il 16% dei pazienti in 'consigliato' coorte sono stati trattati profilatticamente con eparina LMW perché costretti a letto, senza effetti collaterali. Ciò suggerisce la necessità di ulteriori programmi educativi per i medici di famiglia su questo argomento.

L'uso di antibiotici nei pazienti COVID-19 non ricoverati non è obbligatorio, ma a volte necessario, poiché vi sono prove che i pazienti possono morire per infezioni batteriche secondarie piuttosto che per infezioni virali. Pertanto, come indicato nelle raccomandazioni proposte, gli antibiotici sono stati prescritti ai pazienti dai loro medici di famiglia in entrambe le coorti solo quando necessario, non su base routinaria. Questo è in accordo con le linee guida COVID-19 del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regno Unito per la gestione di sospetti o confipolmonite rmed negli adulti nella comunità [42]. Tuttavia, l'uso di antibiotici nella 'consigliato' coorte era alta (più del 50% dei pazienti). Ciò potrebbe essere attribuito al fatto che i medici di famiglia ritenevano utile somministrare antibiotici quando si sospettava solo una coinfezione batterica, poiché confirmatory torace X-ray a casa la valutazione non erano fattibili. Pertanto, presumibilmente il vero tasso di infezioni batteriche in questi pazienti COVID-19, che avrebbero richiesto la prescrizione di antibiotici, potrebbe essere ampiamente inferiore a quello riportato. Tuttavia, va notato che una revisione sistematica delle coinfezioni batteriche e fungine nei pazienti COVID-19 ospedalizzati ha mostrato un ampio uso della terapia antimicrobica ad ampio spettro, con il 72% dei casi COVID-19 (1450 pazienti su 2010) che hanno ricevuto terapia antibatterica nonostante una scarsità di prove per la coinfezione batterica (8%)[43]. Questa osservazione ha sicuramente importanti implicazioni, dal momento che l'uso indiscriminato di antibiotici potrebbe favorire lo sviluppo di resistenze antimicrobiche. Inoltre, il recentissomfii risultati dello studio PRINCIPLE non giustificano nemmeno l'uso routinario dell'azitromicina per abbreviare i tempi di recupero o ridurre il rischio di ospedalizzazione in individui con sospetta malattia da COVID-19 nella comunità [44].

Non siamo riusciti a dimostrare alcun effetto del trattamento sul tempo alla risoluzione dei sintomi (tempo alla remissione completa) [21] questo era l'esito primario dello studio. La dimensione del campione relativamente piccola non era una spiegazione di questo negativofiperché il tempo per la risoluzione dei principali sintomi di COVID-19 osservato nei nostri controlli era coerente con le ipotesi utilizzate per il calcolo della potenza. In realtà, il



Tabella 3

Trattamento domiciliare nelle due coorti di studio.

	Coorte di trattamento raccomandata (n = 90)	coorte di controllo (n = 90)	SMD (IC 95%)	Valore P
Inibitori della COX-2 relativamente selettivi	66/90 (73,33)	0/76 (0)	0,733 (0,642; 0,825)	P<0.001
nimesulide	31/66 (46,97)			
Celecoxib	33/66 (50,00)			
Etoricoxib	2/66 (3,03)			
Altri FANS	20/86 (23,26)	53/77 (68,83)	0,456 (0,592; 0,319)	P<0.001
Aspirina	7/86 (8,14)	1/77 (1,30)	0,068 (0,005; 0,131)	
ketoprofene	0/86 (0)	2/77 (2,60)	0,026 (0,061; 0,01)	
Ibuprofene	5/86 (5,81)	4/77 (5,19)	0,006 (0,064; 0,076)	
Indometacina	2/86 (2,33)	0/77 (0)	0,023 (0,009; 0,055)	
Paracetamolo	6/86 (6,98)	45/77 (58,44)	0,515 (0,637; 0,392)	
Sconosciuto	0/86 (0)	1/77 (1,30)	0,013 (0,038; 0,012)	
Corticosteroidi	27/90 (30,00)	7/76 (9,21)	0,208 (0,093; 0,323)	P = 0,001
Anticoagulanti	15/90 (16,67)	2/76 (2,63)	0,14 (0,055; 0,225)	P = 0,004
Antibiotici	51/90 (56,67)	23/77 (29,87)	0,268 (0,123; 0,413)	P<0.001
azitromicina	25/51 (49,02)			
Amoxicillina e acido clavulanico	8/51 (15,69)			
Bisogno di ossigeno*	7/90 (7,78)	6/77 (7,79)	0 (0,082; 0,081)	P = 1,000

I dati sono n/N (percentuali). COX-2, cicloossigenasi-2; FANS, anti-in non steroideifarmaci ammoratori. Le differenze tra i gruppi sono state valutate da Fisher's prova esatta.

\* Necessità di ossigenoterapia a casa.

• Un paziente era in terapia cronica con corticosteroidi a causa di connettivite. SMD, differenza media standardizzata.

Il tempo per completare la remissione dei sintomi nelle due coorti è stato abbastanza simile. Questofirisultato potrebbe essere spiegato dal fatto che i trattamenti testati miravano ai sintomi e non erano speci specific al virus. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che il tempo di clearance virale sarebbe comparabile nelle due coorti, indipendentemente dalla terapia sintomatica utilizzata, ma i sintomi sarebbero attenuati al punto da non richiedere il ricovero ospedaliero. Altre importanti limitazioni includevano il disegno non randomizzato e la natura retrospettiva delle analisi statistiche. Tuttavia, le analisi dello studio sono state eseguite secondo il predefined protocollo di studio e piani statistici. In contrasto con i dati nel 'consigliato' coorte raccolti dai medici di famiglia, i dati sugli esiti del 'controllo' coorte sono stati ottenuti da questionari e interviste ai pazienti riferiti ad eventi accaduti molti mesi prima dell'indagine, che potrebbero aver comportato una sottostima del tempo per la risoluzione dei sintomi di COVID-19 e dei tassi di eventi avversi, ma non sul tasso di ospedalizzazione. Infatti, la data di ricovero era ben documentata dalla lettera di dimissione ospedaliera.

Inoltre, i dati del 'controllo' coorte sono stati ottenuti quando gli ospedali erano sotto enorme pressione a causa del fiprima 'onda' della pandemia di COVID-19, che potrebbe aver comportato il rinvio o il negato ricovero di alcuni pazienti bisognosi. Risultati di tassi di ospedalizzazione notevolmente più elevati nel in 'controllo' coorte di pazienti,

nonostante questo potenziale pregiudizio, ha fornito ulteriori prove indirette dell'effetto protettivo del protocollo di trattamento raccomandato proposto contro l'ospedalizzazione a causa del peggioramento dei sintomi di COVID-19. Questa conclusione è ulteriormente corroborata dai risultati di un'ulteriore analisi di 1779 pazienti nel database di controllo ORIGIN che è un campione molto più ampio rispetto al numero di pazienti considerati nella coorte di controlli abbinata - confermando che il tasso di ricoveri ospedalieri fosse significativofleggermente più basso nel 'consigliato' che nel 'controllo' gruppo. Tuttavia, il tempo di ricovero era un risultato secondario dello studio e la dimensione del campione non è stata calcolata sulla base di un effetto atteso del trattamento su questo risultato. Quindi, la possibilità di un casuafinding non può essere definitivamente escluso e la riduzione osservata dei ricoveri dei pazienti dovrebbe essere considerata come un'ipotesi generatrice firisultati che potrebbero fornire un solido background per uno studio prospettico mirato principalmente a testare l'effetto del trattamento su questo risultato.

L'algoritmo di raccomandazione proposto suggerisce di aggiornare il trattamento verso l'uso di corticosteroidi o di iniziare una profilassi anticoagulante, basata anche su test ematochimici che documentano eventuali aumenti difilindici ammoratori (CRP, conta dei neutrofili) e/o Ddimer, rispettivamente, oltre al giudizio clinico. Tuttavia, com- fiNon era possibile soddisfare questo requisito di test di laboratorio nella fase iniziale della malattia, poiché tutti i pazienti avevano conferma di SARS-CoV-2

Tabella 4

Risultati secondari.

	Coorte di trattamento raccomandata (n = 90)	coorte di controllo (n = 90)	Valore P nominale
Tempo dall'insorgenza dei sintomi e dall'inizio dell'anti-infTerapia ammoratoria (giorni)	2 [1 3]		
Tasso di remissione completa*	90/90 (100)	90/90 (100)	P = 1,000
Tasso di remissione parziale	21/90 (23,3)	66/90 (73,3)	P<0,0001 **
Persistenza dei sintomi minori (giorni)			P = 0,0107
< 30	21/11 (52,4)	13/65 (20,0)	
30-60	21/5 (23,8)	16/65 (24,6)	
> 60	21/5 (23,8)	36/65 (55,4)	
Tasso di ospedalizzazione	2/90 (2,2)	13/90 (14,4)	P = 0,0053 **
Tasso di ospedalizzazione <sup>x</sup>	1/84 (1,2)	11/84 (13,1)	P = 0,007 **

I dati sono n/N (percentuali) o mediana [intervallo interquartile], a seconda dei casi.

\* defined come completo recupero dasintomi principali, cioè assenza di febbre, SpO<sub>2</sub>>94% e/o nessuna dispnea, nessuna tosse, nessuna rinite, nessun dolore (mialgia, artralgia, dolore toracico, mal di gola), niente vertigini, niente nausea, vomito o diarrea, niente sindrome secca o occhi rossi.

• definito come recupero dai principali sintomi di COVID-19, ma persistenza di sintomi come anosmia, ageusia/disgeusia, mancanza di appetito, affaticamento.

x Analisi di sensibilità eseguita escludendo i pazienti che hanno iniziato spontaneamente il trattamento con paracetamolo prima di contattare i propri medici di famiglia nella coorte

"raccomandata" e i relativi pazienti abbinati nella coorte "controllo".

\*\* Signifisopraelevazione dopo regolazione Bonferroni per più prove.

infezione e sono stati quindi messi in quarantena a casa, rendendo loro impossibile raggiungere il laboratorio. Praticamente tutti i nostri pazienti COVID-19 erano caucasici, quindi non c'era alcun ruolo per le analisi dei sottogruppi in base all'etnia. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per valutare se i nostri risultati possono essere generalizzati ad altre etnie. Inoltre la finestra temporale tra le due coorti, appartenenti a diverse localizzazioni, riflette i tempi del primo e seconda ondata dell'epidemia in Lombardia, e in generale in Italia, che però ha avuto un livello di gravità simile al COVID-19. Quindi, plausibilmente, questa differenza non dovrebbe influenzare sensibilmente i risultati del nostro studio.

I punti di forza dello studio COVER includono la valutazione formale di un algoritmo di raccomandazione del trattamento per i medici di famiglia che prendono di mira i primi sintomi nella comunità, progettato secondo un razionale fisiopatologico e farmacologico. Recentemente sono state proposte diverse raccomandazioni su come trattare i pazienti COVID-19 a casa, comprese quelle del Ministero della Salute italiano<sup>[45]</sup>, ma nessuno è stato formalmente testato per la loro capacità di prevenire o limitare la progressione della fase precoce della malattia alla necessità di ricovero ospedaliero.

In conclusione, abbiamo scoperto che alcuni semplici trattamenti, come riportato nell'algoritmo di raccomandazione proposto, mostrano benefici tra i pazienti ambulatoriali nella prima fase di COVID-19. Questo approccio ragionato ha implicazioni sulla pratica clinica, sulla salute pubblica e sulla società, poiché può avere il potenziale per evitare il deterioramento clinico della malattia, limitando la necessità di ricovero ospedaliero, oltre ad accorciare la durata dei sintomi, come anosmia, disgeusia e affaticamento, che influenzano i pazienti' qualità della vita. I risultati di queste analisi retrospettive potrebbero fornire lo sfondo e la generazione di ipotesi per la progettazione di futuri studi prospettici in questo contesto. Dato il disegno dello studio, sarebbero necessarie ulteriori ricerche per consolidare le raccomandazioni terapeutiche proposte.

#### Finanziamento

Lo studio è stato in parte sostenuto da una donazione della Fondazione Cav. lav. Carlo Pesenti (Bergamo - Italia) all'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

#### Contributori

FS e GR hanno avuto l'idea originale; NP e GR hanno scritto la versione originale del manoscritto; EC, SP, CM, EP, MVP, GP, UC, FS hanno contribuito all'identificazione del paziente; NR ha aiutato nella raccolta e gestione dei dati; AP, TP hanno eseguito le analisi statistiche; NP, PR, GR hanno elaborato il finale del manoscritto, tutti gli autori hanno rivisto criticamente il manoscritto finale. NP e GR si sono assunti la responsabilità della presentazione per la pubblicazione. Nessuno scrittore medico è stato coinvolto.

#### Condivisione dei dati

La condivisione dei dati dei singoli partecipanti con terze parti non era specificata nel consenso informato dello studio e la diffusione illimitata di tali dati può rappresentare una potenziale minaccia di rivelare i partecipanti' identità, in quanto non è stata effettuata l'anonimizzazione permanente dei dati (le cartelle dei pazienti sono state invece de-identified per protocollo durante il processo di conservazione dei dati). Per ridurre al minimo questo rischio, i dati dei singoli partecipanti che sono alla base dei risultati riportati in questo articolo saranno disponibili dopo tre mesi e fino a cinque anni dalla pubblicazione dell'articolo. I ricercatori dovranno presentare una proposta metodologicamente valida alla Dott.ssa Annalisa Perna (annalisa.perna@marionegri.it), responsabile del Laboratorio di Biostatistica del Dipartimento di Medicina Renale dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. Per ottenere l'accesso, i richiedenti dati dovranno firmare un accordo di accesso ai dati e ottenere l'approvazione del comitato etico locale.

#### Dichiarazione di interesse concorrente

Dichiaro di non avere conflitti di interesse.

#### Materiali supplementari

Il materiale supplementare associato a questo articolo può essere trovato nella versione online su doi:[10.1016/j.eclim.2021.100941](https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100941).

#### Riferimenti

- [1] Johns Hopkins CSSE COVID-19 Map - Johns Hopkins coronavirus Resource Center. Accesso 19 marzo 2021. Disponibile su: <https://www.coronavirus.jhu.edu>.
- [2] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Manifestazioni extrapulmonari di COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32.
- [3] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Decorso clinico e fattori di rischio per la mortalità dei pazienti adulti ricoverati con COVID-19 a Wuhan, Cina: uno studio di coorte retrospettivo. *Lancetta* 2020;395:1054-62.
- [4] Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Trattamenti farmacologici per la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19): una revisione. *JAMA* 2020;323:1824-36.
- [5] Kupferschmidt K, Cohen J. Race to the treatments for the COVID-19 accelerano. *Scienza* 2020;367:1412-3.
- [6] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Desametasone nei pazienti ricoverati con Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
- [7] Organizzazione Mondiale della Sanità. "Solidarietà" sperimentazione clinica per i trattamenti COVID-19. Aggiornato il 15 ottobre 2020. Consultato il 17 marzo 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
- [8] Perico N, Fagioli S, Di Marco F, et al. Bergamo e il Covid-19: come il buio può trasformarsi in luce. *Front Med (Losanna)* 2021;8:609440.
- [9] Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. La somministrazione precoce di oseltamivir orale aumenta i benefici di un trattamento di infusione. *J Chemother antimicrobico* 2003;51:123-9.
- [10] Suter F, Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G. Una domanda ricorrente da un medico di base: come devo trattare i miei pazienti COVID-19 a casa? Un aggiornamento. *Clin Med Invest* 2020; 5:1-9. [doi: 10.15761/CML.1000218](https://doi.org/10.15761/CML.1000218).
- [11] Baghaki S, Yalcin CE, Baghaki HS, Aydin SY, Daghani B, Yavuz E. Inibizione della COX2 nel trattamento di COVID-19: revisione della letteratura per proporre il riposizionamento di celecoxib per studi controllati randomizzati. *Int J Infect Dis* 2020;101:29-32.
- [12] Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 e trattamento con FANS e corticosteroidi: dovremmo limitarne l'uso in ambito clinico? *Ecanermedscience* 2020;14:1023.
- [13] Thachil J, Tang N, Gando S, et al. Guida provvisoria ISTH sul riconoscimento e la gestione della coagulopatia in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6.
- [14] Eparine a basso peso molecolare nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 (aggiornamento al 26/11/2020). Disponibile in: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.
- [15] Ray WA. Valutazione degli effetti dei farmaci al di fuori degli studi clinici: progetti di nuovi utenti. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-20.
- [16] Vandembroucke JP. Ricerca osservazionale, studi randomizzati e due visioni della scienza medica. *PLoS Med* 2008;5:e67.
- [17] Perico N, Suter F, Remuzzi G. Una domanda ricorrente da un medico di base: come devo trattare i miei pazienti COVID-19 a casa? *Clin Med Invest* 2020; 5:1-8 Pubblicato: 25 maggio 2020. [doi: 10.15761/CML.1000207](https://doi.org/10.15761/CML.1000207).
- [18] Consiglio ERA-EDTA, gruppo di lavoro ERACODA. La malattia renale cronica è un fattore di rischio chiave per il COVID-19 grave: un invito all'azione dell'ERA-EDTA. *Nephrol Dial Trapianto* 2021;36:87-94.
- [19] Grasseili G, Greco M, Zanella A, et al. Fattori di rischio associati alla mortalità tra i pazienti con COVID-19 nelle unità di terapia intensiva in Lombardia, Italia. *JAMA Intern Med* 2020;180:1345-55.
- [20] Gansevoort RT, Hilbrands LB. La CKD è un fattore di rischio chiave per la mortalità da COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:705-6.
- [21] Ganz-Lord FA, Segal KR, Rinke ML. Sintomi, durata e prevalenza di COVID-19 tra gli operatori sanitari nell'area metropolitana di New York. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;1-7.
- [22] Parsons LS. Esecuzione di una corrispondenza caso-controllo 1:n sul punteggio di propensione. *SASSUGI* 2004;29:165-29.
- [23] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Dinamiche di trasmissione precoci a Wuhan, in Cina, di una nuova polmonite infetta da coronavirus. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
- [24] Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K, et al. Istantanea: COVID-19. *Cella* 2020;181:954-954.e1.
- [25] Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunità, danno endoteliale e coagulopatia indotta dal complemento in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:46-64.
- [26] FitzGerald GA, Patrono C. I coxib, inibitori selettivi della cicloossigenasi-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
- [27] Carey MA, Bradbury JA, Reboloso YD, Graves JP, Zeldin DC, Germolec DR. Inibizione farmacologica di COX-1 e COX-2 in influenza A infezione virale nei topi. *PLoS ONE* 2010;5:e11610.
- [28] Ghanem CJ, Perez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Paracetamolo dal fegato al cervello: nuovi approfondimenti sull'azione farmacologica e sulla tossicità dei farmaci. *Pharmacol Res* 2016;109:119-31.

- [29] Sestili P, Fimognari C. Consumo di glutazione indotto da paracetamolo: esiste un legame con una grave malattia da COVID-19? *Front Pharmacol* 2020;11:579944.
- [30] Coxib e sperimentatori di FANS tradizionali' (CNT) Collaborazione, Bhala N, Emberson J, et al. Effetti vascolari e gastrointestinali superiori degli anti-in non steroidei/farmaci ammoratori: meta-analisi dei dati dei singoli partecipanti da studi randomizzati. *Lancet* 2013;382:769–79.
- [31] Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Rischio di danno epatico acuto e grave associato a nimesulide e altri FANS: dati da uno studio casocontrollo sul danno epatico indotto da farmaci in Italia. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:238–48.
- [32] Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Aumento proinfiammatorie in pazienti con angina cronica stabile e loro riduzione mediante aspirina. *Circolazione* 1999;100:793–8.
- [33] Glatthaar-Saalmueller B, Mair KH, Saalmueller A. Attività antivirale dell'aspirina contro Virus a RNA del tratto respiratorio: uno studio in vitro. *NelInfluenza Altri virus Respir* 2017;11:85–92.
- [34] Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. L'uso di aspirina è associato a una diminuzione ventilazione meccanica, intensiva nei ricovero in unità di cura e mortalità intraospedaliera pazienti ospedalizzati con coronavirus malattia 2019. *Anesth Analg* 2021;132:930–41.
- [35] Cruz Topete D, Cidlowski JA. Un ormone, due azioni: anti- e pro-infiammatori effetti dei glucocorticoidi. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:20–32.
- [36] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: revisione sistematica degli effetti del trattamento. *PLoS Med* 2006;3:e343.
- [37] Arabi YM, Mandorah Y, Al-Hameed F, et al. Terapia con corticosteroidi per pazienti critici con sindrome respiratoria mediorientale. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:757–67.
- [38] Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, et al. Una linea guida vivente dell'OMS sui farmaci per prevenire il covid-19. *BMJ* 2021;372:n526.
- [39] Polmonite Lee KY. Sindrome da distress respiratorio acuto e terapia immunomodulante precoce. *Int J Mol Sci* 2017;18. doi:10.3390/ijms18020388.
- [40] Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, et al. Budesonide per via inalatoria nel trattamento del COVID-19 precoce (STOIC): uno studio di fase 2, in aperto, randomizzato e controllato. *Lancet Respir Med* 2021 pubblicato online il 9 aprile doi:10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
- [41] Giannis D, Zogas IA, Gianni P. Disturbi della coagulazione nei pazienti con infezione da coronavirus: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV e lezioni dal passato. *J Clin Virol* 2020;127:104362.
- [42] Disponibile presso: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165>, 3 aprile 2020 ..
- [43] Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Coinfezione batterica e fungina in individui con coronavirus: una rapida revisione per supportare la prescrizione di antimicrobici COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;71:2459–68.
- [44] PRINCIPIO Gruppo collaborativo di prova. Azitromicina per il trattamento comunitario del sospetto COVID-19 in persone ad aumentato rischio di un decorso clinico avverso nel Regno Unito (PRINCIPIO): uno studio su piattaforma adattiva randomizzato, controllato, in aperto. *Lancet* 2021 pubblicato online il 4 marzo doi:10.1016/S0140-6736(21)00461-X.
- [45] Ministero della Salute. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. 30 novembre 2020. Disponibile su: [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministro&id=5201](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministro&id=5201). Consultato il 19 marzo 2021.