

Documento SIMG - SIMIT



IL PERCORSO DEL PAZIENTE CON COVID-19 DALLE CURE DOMICILIARI TRADIZIONALI AL LINKAGE TO CARE CON I CENTRI SPECIALISTICI

Autori: *Claudio Cricelli, Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi, Aurelio Sessa,
Tecla Mastronuzzi, Francesco Lapi, Massimo Andreoni, Marcello Tavio*

PREMESSA

La pandemia da SARS-CoV-2 ha colpito finora oltre 140 milioni di persone nel mondo superando i 3 milioni di morti. Pur non potendo stabilire con precisione i tassi di diffusione dell'infezione a causa dell'alta prevalenza di soggetti asintomatici tra gli infettati, è incontestabile ammettere che si tratta di una infezione che porta a morte oltre il 2% dei soggetti con infezione sintomatica accertata. Nell'attesa che la vaccinazione di massa consenta di evitare la malattia grave e l'accesso all'ospedale, l'assistenza portata a domicilio con terapie sintomatiche rappresenta il perno della gestione dei pazienti con COVID-19.

Pertanto, una corretta gestione dei casi con attento monitoraggio dei pazienti rappresenta la strada migliore per evitare l'accesso in ospedale. La comprensione delle varie fasi della malattia può aiutare a meglio attuare le terapie disponibili che si sono arricchite in queste ultime settimane anche dell'uso degli anticorpi monoclonali. Questa recente possibilità terapeutica avvicina finalmente i medici curanti del paziente agli specialisti ospedalieri realizzando quell'estensione di competenze reciproche su pazienti con malattia borderline tra ospedale e domicilio (linkage to care).

Lo scopo di questo documento è quello di esaminare sinteticamente le opzioni disponibili per il corretto approccio al paziente con COVID-19 che inevitabilmente parte dall'inquadramento clinico.

1.	La malattia di COVID-19: inquadramento del paziente e monitoraggio clinico_____	4
2.	Opzioni terapeutiche per la gestione domiciliare: razionale d'uso e corretto impiego dei farmaci tradizionali_____	5
3.	La stratificazione del paziente e l'applicazione dell'indice rischio/opportunità_____	7
4.	Il linkage to care con i centri specialistici: gli anticorpi monoclonali	
	a. Meccanismo d'azione_____	8
	b. La selezione del paziente_____	9
	c. Timing: dalla richiesta alla somministrazione_____	10
	d. Effetti collaterali e controindicazioni_____	11
	e. Quesiti aperti: <i>effetti sulla evoluzione dell'infezione; la risposta del sistema immune; il rischio di reinfezione, la prevenzione negli immunodepressi non vaccinati e negli esposti</i> _____	12
5.	Il futuro prossimo_____	13

1. LA MALATTIA DI COVID-19: INQUADRAMENTO DEL PAZIENTE E MONITORAGGIO CLINICO

Il riconoscimento precoce dei pazienti con sospetta infezione da SARS-CoV-2 ed una rapida diagnosi di COVID-19 sono passaggi fondamentali per prevenire la trasmissione dell'infezione ad altri individui ed iniziare al contempo un trattamento efficace unitamente all'attivazione del processo di segnalazione del caso ed all'isolamento del soggetto, alla valutazione della condizione clinica ed alla presa in carico del malato.

Per una parte di queste attività e soprattutto per la valutazione e monitoraggio dello stato di malattia, il medico curante del paziente ha a disposizione la possibilità di attivare l'intervento delle USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale) e di usufruire di sistemi di televisita e telemonitoraggio. Quest'ultimo è in effetti pienamente realizzabile con il supporto di semplici apparecchi (pulsossimetro, automisuratore della pressione arteriosa) e di scale di valutazione (test del cammino, test della sedia, MEWS).

La sintomatologia dei soggetti infettati da SARS-CoV-2 varia da assente del tutto (portatori asintomatici) a lieve-moderata fino a severa-critica. Fortunatamente la maggior parte dei casi presenta sintomi lievi (raffreddore, faringite, febbre, cefalea, anosmia, ageusia, diarrea,...) ed ha una prognosi buona con guarigione completa in pochi giorni senza residui. Generalmente il coinvolgimento polmonare si realizza dopo alcuni giorni ma il periodo resta del tutto variabile. L'ospedalizzazione si impone nei casi con malattia severa (polmonite estesa, microembolia polmonare con conseguente riduzione degli scambi gassosi ed insufficienza respiratoria) che può evolvere in critica nel giro di poche ore con necessità di terapie intensive o addirittura rianimatorie. La maggior parte dei casi gravi si presenta in soggetti anziani e con comorbidità. Oltre l'età (>70 anni), diversi fattori di rischio sono stati associati a prognosi peggiore (obesità, diabete mellito, malattie cardiovascolari, neoplasie maligne, insufficienza renale cronica, pneumopatie croniche) tanto da indurre a stilare un indice di vulnerabilità individuale utile ad inquadrare il singolo soggetto in una ben definita classe di rischio.

2. OPZIONI TERAPEUTICHE PER LA GESTIONE DOMICILIARE: RAZIONALE D'USO E CORRETTO IMPIEGO DEI FARMACI TRADIZIONALI

Il medico di famiglia (MMG) ha sviluppato competenze specifiche e ricopre un ruolo fondamentale nella gestione del paziente con malattia di COVID-19. La maggioranza dei pazienti è per fortuna gestibile a domicilio e la decisione di avviare qualunque forma di trattamento ricade proprio sul medico curante del paziente spesso coadiuvato dai colleghi della continuità assistenziale e soprattutto delle USCA. I dati clinici dimostrano che la maggior parte dei soggetti che si infettano guarisce dalla malattia senza alcun tipo di trattamento specifico avvalendosi del solo uso di farmaci sintomatici.

La decisione di gestire a domicilio il paziente con COVID-19 e di monitorarlo attivamente senza il ricorso a terapie particolari o al ricovero in ambiente ospedaliero si deve basare sulla valutazione del rischio clinico. I soggetti del tutto asintomatici resteranno isolati a casa con monitoraggio giornaliero a prescindere da età e presenza di fattori di rischio. I pazienti con sintomatologia lieve-moderata di età >65 anni o con importanti fattori di rischio per evoluzione severa hanno da pochi mesi la possibilità di essere sottoposti a trattamenti innovativi con anticorpi monoclonali. Quindi, oggi, di fronte ad un paziente con diagnosi accertata di COVID-19 il medico deve prendere subito decisioni basandosi su due ordini di valutazioni a cui far seguire l'attivazione di percorsi differenti: a) entità di malattia presentata dal paziente e durata in giorni dei sintomi; b) appartenenza o meno del paziente ad una classe di rischio. Se il paziente rientra tra le condizioni riportate nella tabella delle indicazioni per terapia con anticorpi monoclonali stilata da AIFA, il medico deve avviare rapidamente le procedure per consentire la somministrazione di questi farmaci. Diversamente deve controllare la malattia del suo assistito con una razionale prescrizione dei farmaci tradizionali basandosi sulle raccomandazioni del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e delle più autorevoli Società Scientifiche.

In particolare, il paracetamolo è suggerito come una scelta sicura e raccomandabile per la gestione dello stato febbrile. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi l'acido acetilsalicilico e l'ibuprofene, sono risultati efficaci nel trattamento della sindrome simil-influenzale COVID-19 correlata ed inoltre dimostrano un potenziale beneficio nel contrastare la tempesta citochinica proinfiammatoria generata dall'infezione con conseguente riduzione del rischio di peggioramento delle manifestazioni respiratorie. L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) può proteggere l'endotelio, probabilmente riducendo il livello dei biomarcatori infiammatori, e può prevenire la disfunzione polmonare

micro e macrocircolatoria e possibilmente limitare il danno d'organo. Pertanto, i pazienti COVID-19 costretti a letto con sintomi respiratori acuti potrebbero essere trattati con EBPM per prevenire il tromboembolismo polmonare. Si raccomanda una singola iniezione sottocutanea giornaliera di enoxaparina alla dose profilattica 40 mg / die (4000 UI, 20 mg / die in presenza di insufficienza renale grave o basso peso corporeo) fino a quando il paziente non recupera la mobilità. Dosi maggiori sono da considerare allorquando si sospetti un microembolismo polmonare e si è in attesa di ricovero ospedaliero: 80 mg / die (8000 UI) in pazienti con funzione renale normale e peso corporeo normale, 100 mg / die (10.000 UI) in pazienti con peso corporeo elevato, 40 mg / die (4000 UI) in pazienti con malattia renale da moderata a grave o basso peso corporeo. Infine, se l'uso di EBPM può contribuire a mitigare la tempesta infiammatoria come supposto in altre situazioni cliniche, resta da dimostrare in soggetti con COVID-19.

L'uso di farmaci in grado di spegnere l'infiammazione può produrre importanti benefici in termini di controllo della malattia. Il corticosteroide desametasone ha dimostrato una riduzione dei decessi per COVID-19 di un terzo nei pazienti con ventilatore e di un quinto in quelli con ossigeno. Tuttavia, i pazienti che si trovano in una fase iniziale dell'infezione possono essere svantaggiati dalla somministrazione di steroidi che potenzialmente causano un ritardo nella clearance del virus e inibiscono la proliferazione linfocitaria. Il loro uso dovrebbe essere limitato solo ai pazienti con importanti disfunzioni polmonari che richiedono assistenza respiratoria spesso combinata con altri rimedi. La maggior parte dei pazienti COVID-19 a casa non è grave, quindi l'uso di steroidi a domicilio è limitato.

La terapia antibiotica è inefficace e non raccomandata per il trattamento di un'infezione virale. Le evidenze della letteratura scientifica non supportano l'uso dell'azitromicina nel trattamento del COVID-19. In questi pazienti, l'uso di antibiotici deve essere scoraggiato, poiché in assenza di beneficio comporta un'elevata insorgenza di resistenze batteriche e sviluppo secondario di germi resistenti che avranno un impatto sul carico di malattia e decessi sia durante la pandemia COVID-19 che dopo. Gli antibiotici hanno un razionale allorquando vi sia un forte sospetto clinico di superinfezione batterica (es - ricomparsa di febbre dopo un periodo di defervescenza e / o evidenza radiologica di polmonite di nuova insorgenza e/ o evidenza microbiologica di infezione batterica). Solo in questi casi è possibile prescrivere antibiotici seguendo le linee guida per il trattamento della polmonite acquisita in comunità.

3. LA STRATIFICAZIONE DEL PAZIENTE E L'APPLICAZIONE DELL'INDICE DI RISCHIO/OPPORTUNITÀ

La stima del rischio di complicanze respiratorie nel paziente con COVID-19 è ovviamente fondamentale nel processo di clinical decision making sia dal punto di vista etico che di salute pubblica. Nel setting della medicina generale in particolare, oltre all'opportunità di identificare il paziente nella fase precoce di insorgenza dei sintomi o di testing del soggetto a rischio (es.: contatto stretto di un familiare con COVID-19), sussistono le condizioni clinico-epidemiologiche (i.e.: dovute all'elevata variabilità clinica e numerosità degli assistiti) e strumentali (i.e. ampia diffusione di strumenti informatici nelle cure primarie) per poter usufruire in modo pragmatico di tools prognostici per il paziente COVID, già implementati negli strumenti software utilizzati per l'assistenza quotidiana.

Ciò, oltre a velocizzare e semplificare la gestione dei pazienti in base a quanto indicato dagli enti regolatori, come ad esempio le categorie di eleggibilità alla vaccinazione antiCOVID per i pazienti che ancora non hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2, o alla terapia con anticorpi monoclonali (MoAbs) per i positivi al tampone molecolare, permette di stabilire delle priorità di trattamento e gestione clinica dovute alla combinazione dei diversi fattori di rischio.

A tal scopo, la SIMG ha recentemente sviluppato, tramite il proprio database Health Search (HS), l'HS-CoVI(Vulnerability Index)d che ha una duplice declinazione: da un lato stratifica la popolazione eleggibile alla vaccinazione, dall'altra supporta la decisione clinica per la somministrazione dei MoAbs. Lo score, attualmente in valutazione da parte della letteratura internazionale, integra infatti le condizioni cliniche disponibili nei record elettronici dei medici di famiglia, già indicate dagli enti regolatori, con le altre variabili parte della specifica storia clinica del paziente si da fornire un unico indice di confronto individuale.

L'accuratezza predittiva dello score è risultata elevata con un potere discriminante del rischio di ospedalizzazione/decesso COVID-19-correlato, superiore all'80%. L' HS-CoVI, oltre alla pratica clinica, ha anche un impiego per comprendere l'eleggibilità dei pazienti all'inclusione in studi clinici sia sperimentali che osservazionali, sempre nel continuum assistenziale tra medicina territoriale e specialistica ospedaliera.

4. IL LINKAGE TO CARE CON I CENTRI SPECIALISTICI: GLI ANTICORPI MONOCLONALI

a. Meccanismo d'azione

I MoAbs neutralizzanti SARS-CoV-2 rappresentano un promettente approccio nel contrastare la COVID-19, per il loro potenziale ruolo nel prevenire l'infezione e nel migliorare la sintomatologia e limitare la progressione a forme più severe di malattia.

I MoAbs sono anticorpi identici fra loro, prodotti da un solo tipo di cellula immunitaria (cioè da un clone cellulare), e differiscono dai sieri policlonali immuni dove sono presenti anticorpi diversi specifici per diversi antigeni o specifici per diverse regioni dello stesso antigene.

I MoAbs neutralizzanti SARS-CoV-2, hanno come target principale la proteina spike (S), una glicoproteina trimerica posta sulla superficie virale che media l'ingresso del virus nelle cellule ospite. Questa proteina è composta da due subunità funzionali, S1 e S2, che mediano l'interazione e la fusione del virus con la cellula ospite. La regione della proteina spike che interagisce con il recettore della cellula ospite è detta "Receptor Binding Domain" (RBD), è localizzata a livello della subunità S1, e lega l'enzima umano angiotensina 2 (ACE2) che funziona dunque come recettore cellulare, determinando delle modifiche conformazionali di S2 che favoriscono la fusione e l'ingresso virale. Anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 vengono naturalmente prodotti da una significativa parte di pazienti con l'infezione, dopo circa 10 giorni dall'esordio, in quantità direttamente proporzionali alla severità di malattia. Un crescente numero di MoAbs anti SARS-CoV-2 sono stati sviluppati e caratterizzati e studi sulla loro efficacia per il trattamento e la prevenzione della COVID-19 sono in corso.

Tra i prodotti in studio, i MoAbs prodotti da Regeneron Pharmaceuticals, Inc, supportato dal National Institute of Allergy and Infectious Disease, NIAID (REGN-COV2 cocktail - Casirivimab e Imdevimab) e da Eli Lilly&co, in collaborazione con la biotech canadese AbCellera e con il NIAID Vaccine Research Center (Bamlanivimab - LY-CoV555 ed Etesevimab - LY-CoV016), sono quelli attualmente più progrediti nello sviluppo clinico. I dati degli studi pubblicati indicano l'assenza di beneficio nei pazienti ospedalizzati con fase avanzata di malattia, mentre l'utilizzo in contesti più precoci, è stato associato a una riduzione della carica virale con evidenze preliminari di riduzione del numero di ospedalizzazioni, visite mediche e accessi in Pronto Soccorso COVID-19-relati.

Oltre a quelli di Lilly e Regeneron, sono in corso di realizzazione numerose sperimentazioni su altri MoAbs, consultabili su ClinicalTrials.gov e letteratura scientifica. Tra questi, da segnalare i dati relativi al MoAb Sotrovimab (VIR-7831), realizzato dall'alleanza tra la biotech statunitense Vir Biotechnology e il gruppo GlaxoSmithKline; questo MoAb ha dimostrato in vitro una maggiore capacità di neutralizzare le varianti, grazie al fatto che si lega ad un epitopo della proteina spike del Sars-CoV-2 altamente conservato.

È sulla base dei risultati degli studi sopra riportati che le autorità regolatorie (prima FDA, poi la European Medicines Agency – EMA), si sono espresse a favore dell'utilizzo dei MoAbs, in pazienti non ospedalizzati, che non richiedono ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia.

Il Ministro della Salute, con il Decreto del 6 febbraio 2021 sulla "Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di MoAbs per il trattamento di COVID-19. (21A00788)" (GU n.32 del 8-2-2021), ha stabilito detta autorizzazione per i farmaci bamlanivimab (Eli Lilly), bamlanivimab/etesevimab (Eli Lilly) e casirivimab/imdevimab (Regeneron-Roche).

b. La selezione del paziente

La somministrazione dei MoAbs è riservata a pazienti non ospedalizzati, di età >12 aa, e con peso > 40 kg con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata da tampone molecolare o antigenico di terza generazione e con malattia di grado lieve-moderato ma a rischio di progressione ed ospedalizzazione, e comunque entro 10 gg dall'esordio dei sintomi. I pazienti devono avere almeno una delle seguenti condizioni:

- indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) > 30 kg/m² in pazienti di età >= 18 anni oppure > 95^o per età e genere in caso di pazienti di età < 18 anni
- presenza d'insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
- essere portatori di diabete mellito non controllato (HbA1c>9,0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- avere una immunodeficienza primaria o secondaria
- avere un'età > 65 anni
- presenza di malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)

- presenza di epatopatia cronica
- presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- presenza di emoglobinopatie
- patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

Sono eleggibili al trattamento oltre il 10° giorno i soggetti con immunodeficienza primitiva o secondaria e coloro che risultano positivi al tampone molecolare e sierologia negativa.

Fondamentale resta la precocità diagnostica da parte del MMG che pone la diagnosi e già per i sintomi lievi-moderati chiede l'intervento terapeutico entrando in contatto con il centro somministratore in base ai diversi protocolli organizzativi regionali.

c. Timing: dalla richiesta alla somministrazione

Alcuni individui potrebbero non trarre beneficio dalla vaccinazione, poiché gli studi sui vaccini pubblicati fino ad oggi non hanno mostrato un'efficacia del 100%. D'altro canto, l'esperienza reale ha dimostrato che molte persone continueranno a essere a rischio di infezione a causa della mancata somministrazione del vaccino, in gran parte a causa di problemi di fornitura ma anche, in parte, a causa della non volontà di vaccinarsi.

Il percorso di accesso alle cure per il paziente con malattia da COVID-19 lieve-moderata e che rientri nelle categorie individuate da AIFA prevede l'appropriatezza prescrittiva e l'efficienza organizzativa quali elementi di base caratterizzanti l'ottimizzazione del percorso a vantaggio dei pazienti, della comunità e dell'organizzazione sanitaria regionale.

Nel momento in cui si introduce al paziente con COVID-19 la possibilità del trattamento con MoAbs, devono essere considerati i seguenti punti:

- mentre la maggior parte delle persone con COVID-19 da lieve a moderata guarisce, alcune persone sono a rischio di progredire a COVID-19 grave e/o ricovero
- oggi sono disponibili trattamenti sicuri ed efficaci per ridurre la probabilità di progressione in quei pazienti. Questi trattamenti possono essere somministrati in regime ambulatoriale. Sono autorizzati, ma non ancora approvati dalle autorità per cui necessita il consenso del paziente

- questi trattamenti sono più efficaci quanto prima vengono avviati dopo un test SARS-CoV-2 positivo, di solito entro 3 giorni e non oltre 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi, ad eccezione dei soggetti con immunodeficienza primitiva o secondaria o con tampone molecolare positivo e test sierologico negativo
- non si deve aspettare che i sintomi peggiorino
- queste terapie sono disponibili a costo nullo

I pazienti che accettano la terapia con MoAbs devono essere informati che:

- dovranno recarsi in un centro di infusione, dove riceveranno una singola infusione del trattamento
- l'infusione richiederà fino a un'ora e poi dovranno essere monitorati per un'altra ora
- potrebbero manifestare febbre e brividi nelle prime ore di trattamento, ma questi effetti sono di breve durata e molti pazienti si sentono meglio già entro 1 o 2 giorni
- esiste una rara possibilità di anafilassi e verranno prese precauzioni per osservare le reazioni all'infusione e trattare se necessario.
- saranno monitorati telefonicamente dal centro somministratore per 30 giorni dopo l'infusione
- si raccomanda di attendere 90 giorni tra il trattamento con MoAbs e la successiva vaccinazione

Ottenuto il consenso da parte del paziente, il medico curante o di continuità assistenziale o USCA inoltra la richiesta per mail al centro valutatore/somministratore con allegati tutti i dati del paziente compreso il recapito telefonico e la residenza, pre-avvisando telefonicamente i colleghi addetti.

I medici specialisti addetti alla somministrazione dei MoAbs, valutata l'idoneità del paziente alla terapia, danno risposta per mail al medico proponente, prendono contatto con il paziente ed organizzano quanto prima possibile l'infusione.

Relativamente al timing dalla richiesta alla somministrazione si deve tener presente che soggetti con accertata positività per SARS-CoV-2, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza, devono essere preferibilmente trattati entro le 72 ore dalla comparsa dei sintomi o dalla positività del tampone naso-faringeo. Quindi il tempo di esecuzione dell'infusione dei MoAbs è molto stretto e comunque tale da non far superare i criteri di eleggibilità al trattamento.

d. Effetti collaterali e controindicazioni

I MoAbs non essendo sostanze chimiche non sono gravati da particolari effetti collaterali. Infatti, essendo stati sviluppati con le più recenti tecnologie, gli effetti collaterali generalmente sono minimi, e come per la somministrazione di proteine per via endovenosa può produrre reazioni dalle forme molto variabili, che vanno dalla febbre al malessere generale, all'allergia che in rari casi può essere anche grave.

e. Quesiti aperti: effetti sulla evoluzione dell'infezione; la risposta del sistema immune; il rischio di reinfezione, la prevenzione negli immunodepressi non vaccinati e negli esposti

Non ci sono ancora molti dati effetti relativi a come la somministrazione di MoAbs possa modificare la risposta immunitaria specifica del soggetto trattato. Sicuramente una efficace riduzione della replicazione virale in presenza di MoAbs riduce la stimolazione antigenica con una possibile ridotta risposta immunitaria specifica sia della componente umorale (anticorpi) che cellulare specifica. Questo comunque non dovrebbe impedire al soggetto trattato a sviluppare una risposta immunitaria tale da impedire, o comunque ridurre, il rischio di reinfezione.

È possibile anche immaginare che l'uso dei MoAbs possa essere esteso oltre che alla terapia di soggetti infetti ad alto rischio di progressione, anche a strategie di prevenzione in soggetti immunodepressi non vaccinati esposti al virus. In questo caso infatti, i MoAbs potrebbero fornire per alcune settimane una buona protezione dall'infezione. Certamente gli studi che saranno effettuati nei prossimi mesi potranno dare risposte esaurienti a molti di questi quesiti.

5. IL FUTURO PROSSIMO

L'indicazione all'utilizzo dei MoABs da parte dei MMG non solo ha improvvisamente avvicinato la medicina generale alla specialistica, ma al contempo ha reso potenziale prescrittore di queste molecole proprio il MMG consentendogli di prendere finalmente piena coscienza di una nuova categoria di farmaci e di rendersi decisore della storia naturale della malattia di COVID-19. Il campo di applicazione di queste molecole è stato finora soltanto sondato; ampi scenari si aprono sul loro uso non solo in campo infettivologico ma anche oncologico, immuno-reumatologico, metabolico, cardio-vascolare. L'esperienza fatta, seppur breve e limitata, ha però permesso la condivisione di campi finora solo di competenza specialistica e promette il raggiungimento di nuovi obiettivi alla medicina generale.

Sono infatti in corso studi sull'utilizzo dei MoABs per via intramuscolo, una via di somministrazione che potrebbe semplificare il lavoro dei medici e la vita dei pazienti grazie alle cure domiciliari in pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati. Proprio per questo sarà decisivo rafforzare la collaborazione ospedale-territorio, quindi l'allerta del medico impegnato a mantenere il contatto con il paziente positivo in modo da somministrare la terapia quanto più possibile in fase precoce. L'ultima frontiera della terapia potrebbe essere quella di affiancamento a nuovi antivirali specifici per COVID-19 in formulazione orale, consentendo così di avere a disposizione una doppia arma per combattere l'infezione virale già ai primi sintomi.

Certamente i MoABs per Sars-Cov-2 rappresentano una nuova arma efficace contro il virus e probabilmente in un prossimo futuro potrebbero trovare spazio anche per una terapia di profilassi in soggetti ad alto rischio di evoluzione di malattia e venuti a contatto con soggetti infetti.

Un ultimo aspetto sarà quello di vedere come il virus si possa evolvere modificandosi strutturalmente con l'emergenza di nuove varianti eventualmente resistenti ai MoABs attualmente utilizzati. Questa evenienza fa sì che si debba tenere una stretta sorveglianza sulle varianti circolanti per essere pronti a realizzare eventualmente nuove formulazioni efficaci.