

Indicazioni sulle terapie dei pazienti affetti da COVID-19 in RSA/RSD

Aggiornamento del 20-04-2020

A cura della Rete per la valutazione farmacologica e terapeutica nei pazienti COVID-19

Fausto Baldanti, Raffaele Bruno, Dario Cattaneo, Rosa Chianese, Fabio Ciceri, Giovanni Corrao,
Carlo Federico Perno, Giuliano Rizzardini, Francesco Scaglione, Paolo Viganò

Contenuti

Premessa	Page 2
1. Rivalutazione dell'utilizzo di inibitori della proteasi per HIV associati a pharmacoenhancers (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat) alla luce delle nuove evidenze	3
2. Possibile utilizzo di idrossiclorochina	5
3. Possibile utilizzo di farmaci antiinfiammatori	6
4. Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare	7
5. Possibile utilizzo di corticosteroidi	8
6. Possibile utilizzo di antibiotici in corso di COVID-19	9
Appendice. Elenco farmaci che prolungano il QT	10

Premessa

Al fine di poter dare indicazioni sui medicinali utilizzabili durante il periodo di emergenza per COVID19, con decreto n. 3553 del 15 marzo 2020, Regione Lombardia ha istituito una Rete per la valutazione farmacologica e terapeutica nei pazienti COVID-19 costituita da esperti in diversi settori (infettivologi, microbiologi, farmacologi, ematologi e statistici).

Di seguito vengono riportate alcune **indicazioni** redatte dal gruppo sopra citato sulle terapie utilizzabili nei pazienti affetti da COVID-19 in RSA/RSD, **valutate tenendo conto sia di precisi quesiti pervenuti da centri lombardi alla luce sia delle recenti indicazioni fornite da AIFA**. Tali indicazioni **non sostituiscono ma, piuttosto, accompagnano eventuali protocolli aziendali** già in uso presso le strutture territoriali, con lo scopo di contribuire a chiarire dubbi che possano presentarsi nella gestione clinica quotidiana del paziente con COVID-19. Le indicazioni saranno costantemente aggiornate sulla scorta dei quesiti che via via perverranno alla DG Welfare e in base alla emergenza di evidenze derivanti dalla letteratura o dalla estesa pratica clinica.

Questo documento è stato redatto alla luce dell'estrema urgenza imposta dallo sviluppo della epidemia in Italia. Le evidenze sono quelle possibili evidenziabili dai dati disponibili in letteratura, dalle linee guida internazionali e dall'esperienza clinica maturata nelle prime settimane di contagio nei pazienti adulti. Ulteriori aggiornamenti/modifiche saranno resi disponibili sulla base delle evidenze che saranno raccolte nelle prossime settimane.

I componenti della rete per la valutazione terapeutica e farmacologica di RL

1. Rivalutazione dell'utilizzo di inibitori della proteasi per HIV associati a pharmacoenhancers (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat) alla luce delle nuove evidenze

I componenti della rete di valutazione esprimono **parere negativo** sull'utilizzo di lopinavir/ritonavir in pazienti affetti da COVID-19. Analogo parere viene espresso anche al possibile utilizzo di darunavir/ritonavir or darunavir/cobicistat, come suggerito dalla azienda produttrice del farmaco (Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2, available at <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>).

Razionale a supporto del parere

L'esperienza maturata in questi giorni in diversi centri lombardi relativa all'utilizzo di lopinavir/ritonavir ha permesso di evidenziare che:

- una percentuale rilevante di pazienti presenta una scarsa tollerabilità alla terapia (episodi ripetuti di diarrea, alterazione degli enzimi epatici, ecc) che hanno determinato la sospensione del trattamento;
- in alcuni centri la combinazione lopinavir/ritonavir non viene più utilizzata nella pratica clinica per una percezione di mancata efficacia;
- COVID-19 è riscontrabile nelle feci di pazienti affetti da COVID-19: l'elevata frequenza di scariche diarroiche riscontrate nei pazienti aumenta sensibilmente il rischio di contaminazione da parte del personale sanitario;
- la maggior parte dei pazienti, sottoposti a monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di lopinavir e di ritonavir, hanno evidenziato concentrazioni di farmaco molto alte, decisamente superiori a quelle misurate solitamente in pazienti HIV trattati con regimi posologici identici. L'esperienza maturata nel campo di HIV ha evidenziato una correlazione tra l'esposizione a lopinavir/ritonavir ed il rischio di tossicità farmaco-relata. Complessivamente queste evidenze suggeriscono che in una percentuale di pazienti COVID-19 la posologia attualmente utilizzata per lopinavir sia eccessiva (probabilmente a causa di un diverso profilo metabolico dei pazienti COVID-19 rispetto ai pazienti con infezione da HIV).

Oltre a queste evidenze, l'unico studio randomizzato che ha coinvolto pazienti con COVID-19 trattati con lopinavir/ritonavir (Cao et al, NEJM 2020) non ha evidenziato effetti della terapia sui principali end point clinici considerati (tempo al miglioramento, mortalità). Anche se da più parti sono stati evidenziati i limiti metodologici dello studio (arruolamento di pazienti con patologia allo stadio troppo avanzato, scarsa potenza statistica per valutare adeguatamente end-point secondari), allo stato attuale non vi sono in letteratura studi che abbiano dimostrato l'efficacia di questo trattamento.

Infine, si rammenta come il potenziale utilizzo di lopinavir/ritonavir per terapie domiciliari (per esempio in pazienti in isolamento, pazienti dimessi) esponga i pazienti ad un rischio elevato di interazioni farmacologiche tra ritonavir (inibitore dell'isoforma citocromiale 3 A4 e modulatore di diversi altri enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci) e le terapie assunte cronicamente dal paziente, con effetti clinici potenzialmente rilevanti.

Bibliografia a supporto

- 1: Cao B, et al Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32187464.
- 3: Guangdi L, De Clerq E. Therapeutic options for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. rev.* 2020 Vol 19: 149-150
2. Kaplan SS, Hicks CB. Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Aug;6(9):1573-85
3. Wegzyn CM, et al. Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2012 Jul-Aug;11(4):252-9
- 4: Wu Y, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2. [Epub ahead of print]

2. Possibile utilizzo di idrossiclorochina

Alla luce delle evidenze attuali i componenti della rete di valutazione ritengono ancora valida e appropriata l'indicazione di utilizzare idrossiclorochina sia nei pazienti degenti, sia in quelli in isolamento domiciliare (positivi o altamente sospetti). I componenti esprimono quindi **parere positivo** all'utilizzo di idrossiclorochina in pazienti con COVID-19.

Razionale a supporto del parere

L'esperienza maturata in questi giorni in diversi centri lombardi relativa all'utilizzo di idrossiclorochina ha permesso di evidenziare quanto segue.

- Sebbene vi sia un forte razionale sull'utilizzo di una dose di carico in prima giornata (400 mg ripetuti a distanza di 12 ore) per favorire il rapido raggiungimento dello *staging state*, in molti pazienti è stata evidenziata una scarsa tollerabilità, con frequenti episodi di vomito. Per limitare l'insorgenza di tali eventi, i componenti della rete di valutazione suggeriscono di utilizzare in prima giornata una dose di 200 mg somministrata ogni 6 ore; a partire dalla seconda giornata si suggerisce una dose di mantenimento di 200 mg ogni 12 ore;
- In letteratura è stato descritto un rischio di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti trattati con idrossiclorochina con fattori di rischio (età avanzata, scompensi elettrolitici, patologie cardiache preesistenti). Si raccomanda quindi un'attenta valutazione del quadro clinico del paziente e si suggerisce una eventuale supplementazione con integratori a base di magnesio.
- Si suggerisce una particolare attenzione all'utilizzo di idrossiclorochina in pazienti già in terapia con:
 - digossina
 - antiepilettici
 - ipoglicemizzanti
 - ciclosporina

tutti i farmaci che prolungano il QT (**si veda Appendice in fondo al testo**)

Si ricorda di valutare sempre in anamnesi la presenza di deficit G6PD prima di iniziare terapia con idrossiclorochina.

NB: Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Bibliografia a supporto

1: Zhou D, et al. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Mar 20. pii: dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32196083.

2: Liu J, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.

3. Possibile utilizzo di farmaci antiinfiammatori

Alla luce delle evidenze attuali I componenti esprimono **parere positivo** all'utilizzo di paracetamolo in pazienti con COVID-19 per il controllo della temperatura corporea.

Attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'utilizzo di ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia in pazienti con COVID-19. Quindi, in accordo con le linee guida nazionali di trattamento, i componenti ritengono che ibuprofene possa essere utilizzato come antipiretico in pazienti che non tollerino o abbiano una risposta insufficiente alla terapia con paracetamolo.

Relativamente a quesiti specifici sul tema, si ricorda:

- L'importanza di utilizzare questa classe di farmaci alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile
- di verificare sulla monografia di prodotto di ogni farmaco informazioni specifiche su raccomandazioni per l'eventuale aggiustamento posologico nel paziente anziano e/o con insufficienza degli organi emuntori.

4. Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare

I componenti della rete di valutazione esprimono **parere favorevole** alla profilassi del tromboembolismo venoso con eparine a basso peso molecolare (enoxaparina) per tutti i pazienti anziani con COVID-19 a rischio. Si ribadisce che tale trattamento trova indicazione come per il trattamento di una complicanza dell'infezione da SARS-CoV-2 e non come possibile terapia per COVID-19.

Relativamente a quesiti specifici sul tema, si ricorda:

- La profilassi non è indicata in tutti i pazienti allettati da lungo periodo ma come profilassi per pazienti con allettamento prolungato in seguito ad infezione da SARS-CoV-2
- di verificare sulla monografia di enoxaparina informazioni specifiche su raccomandazioni per l'eventuale aggiustamento posologico nel paziente anziano e/o con insufficienza degli organi emuntori
- Non è raccomandato l'uso concomitante con altri farmaci anticoagulanti
- È raccomandata cautela nel concomitante uso di farmaci antiaggreganti

Per maggiori informazioni si rimanda alla scheda di AIFA e quella preparata da RL

5. Possibile utilizzo di corticosteroidi

I componenti della rete di valutazione esprimono **parere favorevole** al possibile utilizzo di corticosteroidi solo in pazienti con sintomi da deficit surrenale o in condizioni cliniche selezionate (per esempio obesi, in fase acuta o intermedia/ avanzata).

Si raccomanda di verificare sulla monografia di prodotto di ogni farmaco informazioni specifiche su raccomandazioni per l'eventuale aggiustamento posologico nel paziente anziano e/o con insufficienza degli organi emuntori.

Bibliografia a supporto

Russell C.D., Milliar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 202, 395: 473-5

Per maggiori informazioni si rimanda alla scheda preparata da RL

6. Utilizzo di antibiotici in corso di COVID-19

I componenti della rete di valutazione esprimono **parere negativo** all'utilizzo sistematico di antibatterici nelle fasi iniziali della malattia, se non nei casi in cui le evidenze di sovra-infezione ne suggeriscano l'uso.

Razionale a supporto del parere

- É noto che le infezioni virali invasive possono essere complicate da infezioni batteriche.
- Si stima che in generale dal 10% al 30% dei pazienti con infezione virale di tipo influenzale avrà un'infezione batterica secondaria. Tuttavia, COVID-19 sembra comportarsi diversamente dal tipico virus influenzale in quanto è molto più probabile che porti alla polmonite batterica.
- Le complicazioni più frequenti possono essere dovute a pneumococco o stafilococco (MSSA). Pertanto antibiotici come amoxi-clavulanico sono quelli da preferire.
- A domicilio in assenza di test di laboratorio il cambiamento dello stato febbrile con rialzi accompagnati da brivido possono essere un segno di sovrapposizione batterica.
- Il lavoro pubblicato da Zhou et al, sui casi di COVID-19 a Wuhan, Cina, mostra che metà pazienti deceduti aveva un'infezione batterica secondaria che portava a sepsi e morte. Tuttavia l'impiego di antibiotici non ha modificato la mortalità. Il lavoro non riporta dati sull'eziologia batterica e sul tipo di antibiotici utilizzati.

Si ricorda inoltre che:

- in ospedale la sorveglianza sulle sovra-infezioni è indispensabile, focalizzandosi su pneumococco e stafilococco. Pertanto una valutazione periodica dell'antigene pneumococcico è utile;
- la comparsa di focolai multipli nel polmone deve far pensare ad una sovrapposizione stafilococcica;
- un aumento dei neutrofili (anche nei limiti dei range di normalità) ed un aumento della procalcitonina devono far pensare ad una sovrapposizione batterica. La tempestività di inizio della terapia antibiotica in questi casi può evitare lo shock settico.

Bibliografia a supporto

1. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print]

Appendice. Elenco farmaci che prolungano il QT

Alfuzosina	Disopiramide	Isradipina	Prometazina
Alimemazina	Dobutamina	Itraconazolo	Propafenone
Alofantrina	Domperidone	Ivabradina	Propofol
Aloperidolo	Donepezil	Ketoconazolo	Pseudoefedrina
Amantadina	Dopamina	Lapatinib	Quetiapina
Amfotericina B	Doxepina	Levomepromazina	Rilpivirina
Amiodarone	Doxilamina	Litio	Risperidone
Amisulpride	Doxorubicina	Loratadina	Ritonavir
Amitriptilina	Dronedarone	Maprotilina	Salbutamolo (Albuterolo)
Amoxapina	Droperidolo	Meflochina	Salmeterolo
Anagrelide	Ebastina	Mequitazina	Saquinavir
Apomorfina	Efedrina	Metadone	Sertralina
Atazanavir	Epinefrina (Adrenalina)	Metilfenidato	Sevoflurano
Azitromicina	Eribulina	Metoclopramide	Sildenafil
Bortezomib	Eritromicina	Metronidazolo	Sofosbuvir
Bosutinib	Escitalopram	Mexiletina	Solifenacina
Bromfeniramina	Famotidina	Miconazolo	Sorafenib
Cetirizina	Felbamato	Midodrina	Sotalolo
Chinidina	Fenilefrina	Mifepristone	Sulpiride
Chinina	Fingolimod	Mirtazapina	Sumatriptan
Cibenzolina	Flecainide	Moexipril	Sunitinib
Ciproptadina	Fluconazolo	Moxifloxacina	Tacrolimus
Ciprofloxacina	Flufenazina	Naratriptan	Tamoxifene
Citalopram	Fluoxetina	Nicardipina	Telaprevir
Claritromicina	Flupentixolo	Nilotinib	Telavancina
Clomipramina	Formoterolo	Noradrenalina (Norepinefrina)	Terbutalina
Cloroquina	Foscarnet	Octreotide	Tetrabenazina
Clorpromazina	Furosemide	Olanzapina	Tolterodina
Clozapina	Galantamina	Ondansetron	Toremifene
Cocaina	Granisetron	Ossitocina	Triossido di arsenico
Crizotinib	Idrochinidina	Paliperidone	Vandetanib
Dabrafenib	Idroclorotiazide	Pantoprazolo	Vardenafil
Daclatasvir	Idrossicloroquina	Paroxetina	Vasopressina
Dasatinib	Idroxizina	Pasireotide	Vemurafenib
Desclorfeniramina	Imipramina	Pazopanib	Venlafaxina
Desflurano	Indapamide	Pentamidina	Vincamina
Dexmedetomidina	Isoflurano	Pimozide	Voriconazolo
Dexmetilfenidato	Isoproterenolo (Isoprenalina)	Pipamperone	
Diidroartemisinina/ piperachina	Isotipendile	Posaconazolo	

Fonte: <https://www.orpha.net/>