

Aggiornamento indicazioni sulle terapie nelle strutture ospedaliere dei pazienti affetti da COVID-19

20 aprile 2020

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

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. Possibile ruolo di iper-infiammazione nella patogenesi della polmonite in COVID-19 .	3
2. Rivalutazione dell'utilizzo di inibitori della proteasi per HIV associati a pharmacoenhancers (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat) alla luce delle nuove evidenze	5
3. Possibile utilizzo di idrossiclorochina	7
4. Possibile utilizzo di tocilizumab per via sottocutanea	8
5. Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare	9
6. Possibile utilizzo di corticosteroidi	10
7. Possibile utilizzo di antibiotici in corso di COVID-19	11
Allegato 1. Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare	12
Allegato 2. Scheda informativa sulle EPARINE utilizzate per emergenza COVID-19	13
Appendice. Elenco farmaci che prolungano il QT	14

Premessa

La letteratura scientifica non fornisce al momento indicazioni chiare sulle terapie somministrabili ai pazienti affetti da COVID-19, sia nella fase di degenza sia nella fase di dimissione o di isolamento domiciliare (pazienti positivi al tampone o altamente sospetti). Attualmente vengono utilizzati farmaci resi disponibili per COVID-19 al di fuori delle indicazioni terapeutiche, utilizzabili empiricamente con schemi e protocolli terapeutici suggeriti da società scientifiche, enti regolatori, ecc... che però sono spesso inconsistenti, generando possibile confusione tra gli operatori sanitari afferenti a diverse strutture pubbliche e private di Regione Lombardia.

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 biostatistici).

Di seguito vengono riportate alcune **indicazioni** redatte dalla rete sulle terapie utilizzabili nei pazienti affetti da COVID-19, **valutate tenendo conto di precisi quesiti pervenuti da centri lombardi**. Tali indicazioni **non sostituiscono ma, piuttosto, accompagnano eventuali protocolli aziendali** già in uso presso le singole ASST o altre 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.

Si sottolinea come in assenza di mancate di chiare evidenze sul beneficio di ognuno dei farmaci sotto riportati, i componenti della rete ne suggeriscono l'utilizzo, ove possibile, nel contesto di trial clinici controllati.

Vengono indicati solo i farmaci di possibile utilizzo nella pratica clinica quotidiana, anche come *off label*. Per i farmaci sperimentali utilizzati in protocolli di studio, si faccia riferimento a quanto riportato nel sito di AIFA.

1. Possibile ruolo di iper-infiammazione nella patogenesi della polmonite in COVID-19

I componenti della rete di valutazione confermano un ruolo chiave di un meccanismo di iper-infiammazione associato ad una sindrome da rilascio citochinico (*cytokine release syndrome*, CRS) nella patogenesi della polmonite in COVID-19.

Razionale a supporto del parere

Nello sviluppo della sindrome di insufficienza respiratoria nei vari gradi definiti di ARDS (Nava, Lancet 2009), è stato pertanto ipotizzato il trattamento con farmaci già in uso per la CRS associata al trattamento dei CAR-T e di condizioni note per sindrome iper-infiammatoria quali la “*secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH)*” nella cui patogenesi sono noti e caratteristici elevati livelli di IL-1, IL-6, IL-2, IL-7, *granulocyte-colony stimulating factor*, *interferon- γ inducible protein 10*, *monocyte chemoattractant protein 1*, *macrophage inflammatory protein 1- α* , and *tumour necrosis factor- α* . In un recente studio cinese su 150 pazienti COVID-19 in Wuhan, China, livelli elevati di ferritina e IL-6 sono risultati correlare con la mortalità. Nel trattamento della CRS associata a CAR-T si è osservata un’importante correlazione tra la precocità di intervento e la protezione dalla mortalità (FL Locke, ASH, 2019; Zettler ME, ASH 2019). L’utilizzo del tocilizumab è stato di recente inserito nel Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Provisional 7th Edition).

Indicazioni

Lo stato di iper-infiammazione dei pazienti viene identificato in accordo a i seguenti criteri:

- Lactate dehydrogenase (LDH) > normal range
- C-reactive Protein (CRP \geq 100 mg/L) or IL-6 (\geq 40 pg/ml)
- serum ferritin (\geq 900ng/ml)
- XDP > 20 mcg/ml

I pazienti vengono classificati in gradi di severità della *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) in accordo alla seguente scala:

- Mild ARDS: PaO₂/FiO₂ 300- 200
- Moderate ARDS: PaO₂/FiO₂ < 200
- Severe ARDS (PaO₂/FiO₂ < 100) in ventilazione meccanica

Si considera l’indicazione ad un trattamento precoce in pazienti con gradi mild-moderate con farmaci biologici ad azione anti-infiammatoria in pazienti ospedalizzati; l’indicazione ad un trattamento in pazienti in ventilazione meccanica deve essere valutata attentamente in rapporto all’evidenza di persistenza di stato iper-infiammatorio.

NB: Si raccomanda di escludere dal trattamento con farmaci biologici pazienti con infezione batterica/fungina non controllata, comorbidità severe quali cirrosi epatica, condizioni ad alto rischio di complicanze infettive immediate quali diverticoliti.

Trattamenti biologici *off label* anti-infiammatori (meglio all’interno di studi approvati da AIFA):

- Tocilizumab 8 mg/kg e.v. ripetibile dopo 24 ore se non risposta
- Sarilumab 400 mg e.v. singola dose
- Anakinra 400 mg/die x 2 settimane, dose totale endovena in 4 dosi refratte ogni 6 ore

Bibliografia a supporto

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 52. March 12, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19>
2. Ruan Q, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 3.
3. Huang C, , et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506
4. Puja Mehta, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression *The Lancet*. March 13, 2020
5. N Frey. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 30 (2017) 336e340.
6. Gardner RA, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood*.2019;134(24):2149–2158. doi:10.1182/blood.2019001463
7. Rayne H. R et al. The earlier the better: timely mitigation of CRS. *Blood* 2019; 134 (24): 2119–2120.
8. Nastoupil LJ, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: Real world experience. *Blood*. 2018;132:91.
8. Neelapu SS, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:2531.
9. Locke FL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20:31.
10. Nava S et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):250-9.
11. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–2329. doi:10.1001/jama.2009.1754
12. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, et al. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):544–553. doi:10.1016/S2213-2600(15)00150-2

2. 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]

3. 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.

4. Possibile utilizzo di tocilizumab per via sottocutanea

Alla luce delle evidenze attuali i componenti della rete di valutazione esprimono **parere favorevole** per un possibile utilizzo di tocilizumab per via sottocutanea (**meglio all'interno di studi approvati da AIFA**) in assenza di disponibilità della formulazione endovenosa, purché non si superi la dose massima di 648 mg per somministrazione settimanale.

Razionale a supporto del parere

Sono giunte segnalazioni di centri che hanno ipotizzato un possibile utilizzo di tocilizumab per via sottocutanea alla luce dell'impossibilità di reperire la formulazione endovenosa. I principali dubbi riguardano l'equivalenza posologica tra le due formulazioni. Per rispondere a tali quesiti si ricorda:

- diversi studi clinici su pazienti con patologie reumatiche hanno dimostrato l'equivalenza terapeutica tra tocilizumab somministrato per via sottocutanea alla dose di 162 mg (indipendentemente dal peso) una volta la settimana e tocilizumab somministrato endovenoso alla dose di 8 mg/kg/mese. La posologia in label per la formulazione sottocutanea è quindi 162 mg una volta la settimana;
- il profilo farmacocinetico delle due formulazioni è significativamente differente (la formulazione endovenosa ha un maggior picco di esposizione nelle prime ore che potrebbe, in linea teorica, essere utile per una patologia acuta come COVID-19). Questo ha portato ad ipotizzare un aumento della posologia della formulazione sottocutanea in pazienti con COVID-19. In tal senso si rammenta che in letteratura sono state valutate dosi fino a 648 mg di tocilizumab somministrati per via sottocutanea;
- considerato che il farmaco è studiato per impiego cronico, le valutazioni cinetiche studiano il farmaco dalla prima settimana in poi. Dall'assessment report dell'EMA si evince che dopo somministrazione di 162 mg di tocilizumab in pazienti con peso maggiore di 30 kg si ha un picco di 99 ± 46 mcg/ml, mentre la somministrazione endovenosa di 8 mg/kg produce un picco di 256 ± 61 mcg/ml. Considerati questi parametri la somministrazione di due fiale per via sottocutanea al primo giorno (in siti diversi) produce un picco che si avvicina a quello endovenoso. Il livello di picco è stimabile intorno a 150 mcg/ml che comunque determina un buon effetto inibitorio su IL-6.

Bibliografia a supporto

1. Morcos PN, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single subcutaneous doses of tocilizumab administered with or without rHuPH20. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Jul;51:537-48.
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0076-epar-assessment-report-variation_en.pdf

5. 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 a rischio tromboembolico con COVID-19.

Relativamente a quesiti specifici sul tema, si ricorda:

- i pazienti già in terapia anticoagulante orale possono mantenere la terapia attuale;
- i pazienti in terapia antiplastrinica con acido acetilsalicilico che iniziano eparine a basso peso molecolare dovrebbero sospendere l'assunzione di acido acetilsalicilico.

A completamento di quanto sopra indicato si faccia riferimento anche alla scheda AIFA e alla scheda di RL (**si vedano le schede in Allegato 1 e 2**).

6. Possibile utilizzo di corticosteroidi

Nonostante non vi siano dati che confermino l'evidenza del beneficio dei corticosteroidi, i componenti della rete di valutazione esprimono **parere favorevole** al possibile utilizzo degli stessi solo a determinate condizioni.

Corticosteroidi in Covid-19

In una lettera a Lancet il 6 febbraio Clark D Russell, Jonathan E Millar e J Kenneth Baillie¹ sono abbastanza drastici: “*Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury*” concludendo che l'uso degli steroidi è ammissibile solo in studi clinici.

La guida dell'OMS sulla gestione clinica delle infezioni respiratorie acute in caso di nuovo coronavirus (COVID-19) (rilasciata il 28 gennaio 2020) sconsiglia l'uso di corticosteroidi a meno che non sia indicato per un'altra ragione.

Tuttavia, uno studio retrospettivo di ChaominWu, pubblicato su JAMA, riporta che tra i pazienti COVID-19 con ARDS, i deceduti erano il 46% (23 su 50) di quelli che hanno ricevuto il trattamento con metilprednisolone, contro il 62% (2 su 34) di quelli che non hanno ricevuto il trattamento con metilprednisolone, con una riduzione del rischio di morte quindi del 62% associato all'uso di metilprednisolone (HR 0.38; IC al 95%, 0.20 a 0,72; p = 0.003).

Più recentemente è stata pubblicata una linea guida della *Surviving Sepsis Campaign*: per la gestione del paziente COVID 19 (Jason T. Poston) che sui corticosteroidi conclude: Negli adulti sottoposti a ventilazione meccanica che non hanno ARDS, si sconsiglia di utilizzare di routine corticosteroidi sistematici (raccomandazione debole). In quelli con ARDS, si suggerisce l'uso di corticosteroidi (raccomandazione debole). Tuttavia l'uso dei corticosteroidi deve essere a dosi medio basse per periodi non prolungati

Proposta

- 1) i benefici e i danni devono essere attentamente valutati prima di usare corticosteroidi;
- 2) possono avere benefici nei pazienti con ipossiemia medio alta
- 3) il dosaggio deve essere da basso a moderato (25-80 mg /die di prednisone o equivalenti) e la durata deve essere breve (7 -10 giorni). Per poi scalare progressivamente in una settimana
- 4) a meno di evidenza di edema cerebrale, si sconsiglia l'uso di steroidi ad alta potenza inibente l'asse ipotalamo-ipofisario come desametasone.

Bibliografia a supporto

Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–67. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest* 2006; 129: 1441–52. February 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)

ChaominWu, et al. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994 Published online March 13, 2020.

Jason T. Poston, et al *JAMA* doi:10.1001/jama.2020.4914 Published online March 26, 2020

7. Possibile 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]

Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare

Gestione del rischio di tromboembolia

È probabile che i pazienti con infezione da COVID-19 siano ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV), soprattutto se immobilizzati in terapia intensiva. Al momento non è chiaro se i pazienti ospedalizzati con COVID-19 abbiano un rischio maggiore di TEV rispetto ad altri pazienti che hanno infezioni toraciche e valori elevati di D-dimero. Alcuni ricercatori hanno usato il D-dimero elevato come marker per aumentato rischio di TEV (Spyropoulos et al.). Inoltre i pazienti con COVID-19 grave hanno uno stato infiammatorio acuto che porta a uno stato ipercoagulabile. Esiste anche la possibilità di attivazione / danno delle cellule endoteliali a causa del legame del virus al recettore ACE2.

Pertanto la tromboprofilassi è fortemente indicata anche nei pazienti COVID, anche se non sono ancora stati definiti quali farmaci utilizzare in questo ambito. La rete per la valutazione delle terapie COVID-19 di RL consiglia di non usare anticoagulanti orali diretti e antagonisti della vitamina K per il rischio di interazioni farmaco-farmaco e per la difficoltà di mantenere INR stabili per questi ultimi. Pertanto la tromboprofilassi dovrebbe essere basata su eparine a basso peso molecolare o eparine non frazionate-

Gestione della coagulopatia associata a COVID

Le esperienze che derivano da Covid-19 in Wuhan, Cina, descrivono una coagulopatia in pazienti che erano gravemente malati di Covid-19. Zhou et al. hanno condotto uno studio retrospettivo di coorte multicentrico su 191 adulti con COVID-19 confermato in laboratorio. La coagulopatia, definita come un'estensione di 3 secondi del tempo di protrombina (PT) o un'estensione di 5 secondi del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT), era presente nel 50% dei deceduti ma solo il 7% dei sopravvissuti ($p < 0.0001$). La trombocitopenia era un fattore prognostico sfavorevole come in altri gruppi di pazienti ricoverati in terapia intensiva (Hunt). Una conta piastrinica $<100 \times 10^3$ unità per microlitro è stata osservata nel 20% dei deceduti rispetto all'1% dei sopravvissuti (<0.0001). La regressione multivariata ha mostrato maggiori probabilità di morte in ospedale associata a valori elevati di D-dimero (rapporto di probabilità 18.4, 95% IC 2.6 a 12.8; $p = 0.0033$). Gli stessi autori hanno inoltre riportato che valori più alti di dimeri D sono associati alla mortalità a 28 giorni in pazienti con infezione o sepsi nel dipartimento di emergenza (Rodelo et al).

Tang et al., valutando 183 pazienti, riportano una mortalità complessiva dell'11,5% a 28 giorni. I deceduti avevano marcati difetti emostatici al momento del ricovero rispetto ai sopravvissuti con prolungamento di APTT, PT, D-dimero elevati e prodotti di degradazione della fibrina (FDP). Livelli più alti di D-dimero e di FDP si associano con sindrome da disfunzione multiorgano e prognosi peggiore (Wang et al, JAMA 2020).

Recentemente è stato presentato uno studio (Ning Tang et al 2020) che ha incluso 449 pazienti con COVID-19 grave; di cui 99 hanno ricevuto eparina (principalmente con EPBM) a dosi profilattiche. La prognosi di questi pazienti è risultata migliore rispetto a quelli non trattati con eparina a basso peso molecolare.

Scheda informativa sulle EPARINE utilizzate per emergenza COVID-19

<p>Indicazioni terapeutiche</p> <p>L'unico trattamento ampiamente disponibile a questo proposito è la dose profilattica di eparina a basso peso molecolare (EBPM) che deve essere presa in considerazione in TUTTI i pazienti (inclusi quelli non critici) che richiedono il ricovero ospedaliero per infezione da COVID-19, in assenza di controindicazioni (attivo sanguinamento e conta piastrinica inferiore a 25.000; monitoraggio consigliato in caso di grave insufficienza renale; PT o APTT anormali non sono controindicazioni).</p> <p>Si consiglia l'uso di EBPM e non di Fundaparinux perché è stato dimostrato che hanno proprietà anti-infiammatorie che possono essere un ulteriore vantaggio nell'infezione COVID in cui le citochine pro-infiammatorie sono marcatamente aumentate. Mentre Fundaparinux non possiede altre attività al di fuori di quelle anticoagulanti all'interno delle EBPM si consiglia principalmente l'uso di Enoxaparina, per l'ampia esperienza d'uso sia in ospedale sia nel territorio, per l'ampia reperibilità sul mercato e infine è stata la EBPM più utilizzata nei pazienti con COVID-19</p>
<p>Schemi di terapia suggeriti - Pazienti a domicilio con prolungati periodi di immobilizzazione</p> <p>La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4.000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC.</p> <p>Se clearance della creatinina 15-30 mL/min la dose raccomandata è di 2000 UI in unica somministrazione SC.</p>
<p>Schemi di terapia suggeriti - Pazienti ospedalizzati</p> <p>a dosaggio profilattico:</p> <p>Enoxaparina 4000 UI sc ogni 24 ore se peso < 100 kg; 6000 UI sc ogni 24 ore se peso > 100 kg (se creatinina clearance < 30 ml/min dimezzare dose di Enoxaparina)</p> <p>a dosaggio anticoagulante: se comparsa di segni clinici di TVP <i>oppure</i> valori di D-Dimero in incremento rispetto al valore basale ed imaging positivo per malattia tromboembolica venosa (a discrezione del clinico: CUS; angio-TC polmonare)</p> <p>Enoxaparina 100 UI/kg sc ogni 12 ore</p>
<p>Bibliografia di riferimento</p> <p>Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. TH Open. 2020 Mar 13;4(1):e59-e65. doi: 10.1055/s-0040-1705137.</p> <p>Rodelo JR, De la Rossa G, Valencia ML et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. Am J Emerg Med 2020; 30:1991-99</p> <p>Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395 (10229):1054-1062. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3</p> <p>Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. doi:10.1111/jth.14768</p> <p>Wang D. et al Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585</p> <p>Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis in press. doi:10.1111/jth.14810</p>

Appendice

Elenco farmaci che prolungano il QT

Alfuzosina	Disopiramide	Isradipina	Prometazina
Allmemazina	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
Ciproeptadina	Fluconazolo	Moxifloxacina	Tacrolimus
Ciprofloxacina	Flufenazina	Naratriptan	Tamoxifene
Citalopram	Fluoxetina	Nicardipina	Telaprevir
Claritromicina	Flupentixolo	Nilotinib	Telavancina
Clomipramina	Formoterolo	Noradrenalina (Norepinefrina)	Terbutalina
Clorochina	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	Idrossiclorochina	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	