Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19.

Edizione marzo 2020
Gruppo collaborativo – Terapia COVID-19 Lombardia

<table>
<thead>
<tr>
<th>Coordinamento redazionale</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Emanuele Focà</td>
<td>Malattie Infettive, Brescia</td>
</tr>
<tr>
<td>Marco Rizzi</td>
<td>Malattie Infettive, Bergamo</td>
</tr>
<tr>
<td>Francesco Castelli</td>
<td>Malattie Infettive, Brescia</td>
</tr>
<tr>
<td>Nicola Latronico</td>
<td>Anestesia e Rianimazione, Brescia</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Redazione</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Spinello Antinori</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Susanna Capone</td>
<td>Malattie Infettive, Brescia</td>
</tr>
<tr>
<td>Sergio Cattaneo</td>
<td>Anestesia e Rianimazione, Brescia</td>
</tr>
<tr>
<td>Antonella D’Arminio Monforte</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Matteo Filippini</td>
<td>Anestesia e Rianimazione, Brescia</td>
</tr>
<tr>
<td>Alberto Matteelli</td>
<td>Malattie Infettive, Brescia</td>
</tr>
<tr>
<td>Stefano Rusconi</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Francesco Rasulo</td>
<td>Anestesia e Rianimazione, Brescia</td>
</tr>
<tr>
<td>Gabriele Tomasoni</td>
<td>Anestesia e Rianimazione, Brescia</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Gruppo di lavoro</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Paolo Bonfanti</td>
<td>Malattie Infettive, Lecco</td>
</tr>
<tr>
<td>Raffaele Bruno</td>
<td>Malattie Infettive, Pavia</td>
</tr>
<tr>
<td>Silvio Calgaris</td>
<td>Malattie Tropicali, Brescia</td>
</tr>
<tr>
<td>Salvatore Casari</td>
<td>Malattie Infettive, Mantova</td>
</tr>
<tr>
<td>Antonella Castagna</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Fabio Franzetti</td>
<td>Malattie Infettive, Busto Arsizio</td>
</tr>
<tr>
<td>Massimo Galli</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Andrea Gori</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Paolo Grossi</td>
<td>Malattie Infettive, Varese</td>
</tr>
<tr>
<td>Adriano Lazzarin</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Guglielmo Marco Migliorino</td>
<td>Malattie Infettive, Monza</td>
</tr>
<tr>
<td>Angelo Pan</td>
<td>Malattie Infettive, Cremona</td>
</tr>
<tr>
<td>Massimo Puoti</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Luigi Pusterla</td>
<td>Malattie Infettive, Como</td>
</tr>
<tr>
<td>Angelo Regazzetti</td>
<td>Malattie Infettive, Lodi</td>
</tr>
<tr>
<td>Giuliano Rizzardi</td>
<td>Malattie Infettive, Milano</td>
</tr>
<tr>
<td>Paolo Viganò</td>
<td>Malattie Infettive, Legnano</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Introduzione
L’emergenza nella quale si trova la comunità scientifica nell’affrontare l’epidemia da COVID-19 fornisce il razionale per l’utilizzo di antivirali nonostante le evidenze scientifiche siano ancora preliminari.

Letalità e comorbilità da COVID-19
Il centro per il controllo e la prevenzione delle malattie cinesi (China CDC) ha recentemente pubblicato la più ampia casistica di COVID-19, aggiornata all’11 febbraio 2020 (1), a complemento di altri report più limitati dalla città di Wuhan in Cina (2, 3). Da quanto riportato in quest’analisi descrittiva, sono stati 44672 i casi accertati, dei quali la maggior parte è compresa nella fascia di età tra i 30 e i 79 anni (87%), mentre solo una minoranza si colloca nelle fasce di età estreme (1% circa tra 1-9 anni e il 3% ≥ 80 anni).
Il tasso di letalità complessivo è stato del 2.3% (1023 morti su 44672 casi confermati). Tra i fattori determinanti del rischio di morte si segnala:
- L’età: il tasso di letalità sale all’8% nei pazienti tra i 70-79 anni e può arrivare al 14.8% in quelli con età ≥ 80 anni.
- La presenza di comorbilità: la letalità sale al 10.5% nei pazienti con malattie cardiovascolari, 7.3% nei diabetici, 6.3% in soggetti con malattie respiratorie croniche, 6% negli ipertesi e infine 5.6% nei pazienti oncologici.
- La gravità della presentazione clinica: mortalità del 49% nei pazienti definiti critici.
Anche in uno studio descrittivo delle caratteristiche clinico-epidemiologiche di 41 pazienti con COVID-19, viene segnalata l’importanza prognostica della presenza di comorbilità associate (3). Sul totale dei pazienti (n=41), 8 (20%) erano diabetici, 6 (15%) erano ipertesi e 6 (15%) presentavano patologie cardiovascolari. Tra questi, 13 pazienti (32%) sono stati condotti in terapia intensiva per necessità di supporto ventilatorio per ipossiemia o insufficientia respiratoria.

Misure di supporto
In generale, la terapia steroidea non sembra aggiungere benefici in termini di outcome clinico nel trattamento dell’infezione da COVID-19. Al contrario, la terapia steroidea potrebbe rallentare la clearance del virus (6). Tuttavia, in pazienti in ARDS confermata, ma NON con infezioni da COVID-19, è stato del tutto recentemente descritto un beneficio di desametasone a basso dosaggio e per un periodo limitato di tempo (10 giorni), nella riduzione significativa della mortalità (7). Nonostante si tratti di una evidenza indiretta, appare ragionevole considerare l’impiego di desametasone esclusivamente in pazienti con ARDS confermata e su indicazione intensivistica.

Esiste una forte evidenza che l’utilizzo di NIV nel trattamento della polmonite da COVID-19 sia associato ad un outcome peggiore. Su queste basi l’OMS raccomanda, ove possibile, di evitare l’utilizzo di NIV e adottare
Indicazione ad inizio di trattamento antivirale
Studi in vitro hanno dimostrato che l’inizio più precoce possibile della terapia antivirale (sia con LPV/r che con remdesivir) riduce le complicanze gravi della malattia (soprattutto insufficienza respiratoria acuta) (6). Il trattamento è indicato in pazienti con diagnosi virologica accertata di infezione da COVID-19:
- Con sintomi lievi ma con presenza di comorbidità o rischio di mortalità aumentato (vedi sopra).
- Con manifestazioni cliniche di malattia moderata o severa.

Trattamento farmacologico
Cloroquina
Studi clinici hanno dimostrato l’attività in vitro e nel modello animale della cloroquina fosfato come antivirale nei confronti del virus della SARS (9, 10) e dell’influenza aviaria (11). Sembra infatti che la cloroquina possa esplicare la sua efficacia antivirale incrementando il Ph endosomiale necessario per la fusione virus/cellula ospite. Inoltre la cloroquina appare interferire con la glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-CoV 10.
La cloroquina ha inoltre attività immunomodulante, che potrebbe amplificare l’attività antivirale in vivo. Il farmaco ha una buona penetrazione all’interno dei tessuti anche dopo somministrazione per via orale ad un dosaggio di 500 mg.
Nel febbraio 2020 un panel di esperti in Cina ha riassunto i risultati dell’impiego di cloroquina nel trattamento dell’infezione acuta da COVID-19, suggerendo che l’impiego del farmaco si associ al miglioramento del tasso di successo clinico, alla riduzione dell’ospedalizzazione e al miglioramento dell’outcome del paziente. Il panel raccomanda l’uso del farmaco al dosaggio di 500 mg BID per 10 giorni (12). In alternativa è possibile utilizzare, se non fosse disponibile cloroquina, idrossicloroquina 200 mg BID.

Lopinavir/ritonavir (LPV/R).
Lopinavir è un noto antiretrovirale di seconda generazione che inibisce la proteasi virale di HIV. In combinazione con ritonavir (antivirale somministrato a basso dosaggio per il solo effetto potenziatore di lopinavir) ha dato importanti risultati nella riduzione della morbilità e mortalità nei pazienti con HIV/AIDS. LPV/r è considerata una promettente opzione di trattamento per le infezioni da COVID-19, sulla base dell’efficacia dimostrata nei confronti di SARS-CoV (in combinazione con ribavirina) (13). Le evidenze cliniche tuttavia, benché stiano aumentando nell’ultimo mese, rimangono limitate. L’efficacia clinica di LPV/r è suggerita da casi aneddotici (14). In modo simile, casi aneddotici suggeriscono come la somministrazione di LPV/r sia in grado di ridurre la carica virale di COVID-19 molto rapidamente (15). E’ attualmente in corso uno studio clinico randomizzato e controllato (MIRACLE trial) che ha l’obiettivo di verificare l’efficacia terapeutica di LPV/RTV+IFNb nei pazienti con infezione da MERS-CoV (16).

Remdesivir (GS-5734).
Remdesivir è un analogo nucleotidico che viene incorporato nella catena di RNA virale nascente risultando nella sua terminazione prematura. Tale meccanismo è alla base della sua possibile efficacia nei confronti dei coronavirus respiratori.

Remdesivir è attivo, in studi preclinici, su infezioni SARS-CoV e MERS-CoV agendo sulla polimerasi virale dei coronavirus (17). In modelli animali infetti con coronavirus MERS, Remdesivir sembra avere maggiore efficacia rispetto al trattamento con lopinavir/ritonavir + interferone beta 1/b.
Recentemente un gruppo di studio nordamericano ha dimostrato su un modello sperimentale di infezione da MERS nel topo che l’impiego profilattico di LPV/RTV-IFNβ riduce il viral load ma ha scarso impatto su parametri di malattia; inoltre, l’uso terapeutico pur migliorando la funzionalità polmonare non riduceva la replicazione virale o lo sviluppo di patologia polmonare grave (18). Nello stesso studio l’impiego sia profilattico che terapeutico di remdesivir si dimostrava attivo sia nel ridurre la carica virale, sia nel migliorare i parametri di funzionalità polmonare (18). Un altro studio effettuato utilizzando un modello di infezione da MERS-Cov nel macaco ha confermato l’attività profilattica e terapeutica di RDV (19).

In un modello in vitro di cellule Vero infettate con il ceppo nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV/04/2019, sia RDV che la clorochina hanno dimostrato di essere in grado di bloccare l’infezione a basse concentrazioni (20).

In Cina sono attualmente in corso due trial clinici di efficacia di remdesivir su COVID-19:
- per infezioni da COVID19 moderata (NCT04252664 – A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease.)
- per infezioni severe (NCT04257656 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe 2019-nCoV Respiratory Disease.)
SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SEZIONE REGIONE LOMBARDIA
PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Paziente positivo per COVID-19 **asintomatico o con sintomi lievi: (Febbre >37,5°C, tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea), età < 70 anni e senza fattori di rischio (BPCO, diabete e cardiopatia) e RX torace negativo**

Osservazione clinica, terapia di supporto

Paziente positivo per COVID-19 **con sintomi respiratori lievi ma di età > 70 anni e/o con fattori di rischio (BPCO, diabete e cardiopatia) oppure sintomatico o con sintomi lievi (Febbre >37,5°C, tosse, dispnea da lieve a moderata) e Rx torace con quadro di polmonite:**

Ilopinavir/ritonavir cps 400/100 mg, 2 x 2/die, + clorochina 500 mg, 1 x 2/die o idrossiclorochina cp 200 mg, 1 x 2/die.

Durata della terapia: almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.

In caso di **necessità di ossigenoterapia o rapido peggioramento clinico** richiedere Remdesivir ad uso compassionevole. Al momento della sua disponibilità sospendere LPV/RTV e proseguire con:

Remdesivir fiale 150 mg: 1 giorno 200 mg ev in 30 minuti poi 100 mg ev /die per altri 9 giorni in associazione a clorochina 500 mg, 1 x 2/die o idrossiclorochina 200 mg, 1 x 2/die (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica).

Paziente positivo per COVID-19 con quadro di **polmonite grave, ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, insufficienza multiorgano, necessità di ventilazione meccanica (o non invasiva):**

Remdesivir 1 giorno 200 mg ev come dose carico, quindi 100 mg/die ev (giorni 2-10) + clorochina 500 mg, 1 x 2/die o idrossiclorochina 200 mg x 2 via SNG (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica).

Fino al momento della disponibilità di Remdesivir intraprendere terapia con LPV/RTV 5 mL x 2/die via SNG + idrossiclorochina 200 mg x 2 via SNG.

**Terapia antinfettiva di supporto**

Aggiungere terapia antibiotica (empirica o mirata) e/o antivirale (oseltamivir) secondo indicazioni cliniche, politiche sanitarie o protocolli in uso.

**Accesso ai farmaci**

Per la richiesta di uso fuori indicazione di farmaci registrati (lopinavir/ritonavir e clorochina o idrossiclorochina) è sufficiente compilare il modulo di utilizzo off-label del farmaco e far firmare al paziente (tranne che in caso di stato di necessità) il consenso informato.

Per l’utilizzo di remdesivir, essendo il farmaco non registrato in Italia, è necessario chiedere l’uso compassionevole del farmaco, attraverso la compilazione di una apposita modulistica ad personam, all’azienda Gilead Sciences inc. e ottenere approvazione all’uso dal Comitato Etico.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Tipologia di paziente</th>
<th>Presentazione clinica</th>
<th>Trattamento di supporto</th>
<th>Trattamento antivirale</th>
<th>note</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Paziente asintomatico</td>
<td></td>
<td>Nessuno - sorveglianza</td>
<td>Nessuno</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Paziente con sintomi respiratori lievi</td>
<td>Febbre (&gt;37,5°C), tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea</td>
<td>Trattamento sintomatico</td>
<td>Nessuno</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>- Paziente con sintomi respiratori lievi ma età &gt;70 anni e/o presenza di comorbidità o rischio di aumentata mortalità</td>
<td>Febbre (&gt;37,5°C), tosse, dispnea da lieve a moderata</td>
<td>Trattamento sintomatico – O2 terapia</td>
<td>Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (durata del trattamento da stabilire secondo evoluzione clinica) + Clorochina 500 mg BID per 20 giorni O Idrossicloroquina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica)</td>
<td>in caso di necessità di ossigenoterapia potrebbe essere ragionevole richiedere Remdesivir (vedi paziente con sintomi severi)</td>
</tr>
<tr>
<td>- Paziente con sintomi respiratori moderati e/o Rx torace con quadro di polmonite</td>
<td>ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, insufficienza multiorgano</td>
<td>Necessaria valutazione rianimatoria e trasferimento in terapia intensiva.</td>
<td>Remdesivir (se disponibile) dose da carico il primo giorno di 200 mg/ev seguito da una dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da giorno 2 a giorno 10 + Clorochina o Idrossicloroquina (vedi sopra) O Lopinavir/ritonavir (vedi sopra) + Clorochina o Idrossicloroquina (vedi sopra)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


