



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

PROTOCOLLO TERAPEUTICO
per la terapia antivirale dei pazienti con infezione da COVID19

Aggiornato al 9 marzo 2020

Documento concordato con:

AUSL di Piacenza: Mauro Codeluppi, Massimo Nolli, Giovanna Ratti

AOU Parma; Elena Giovanna Bignami, Carlo Ferrari, Sandra Rossi

AUSL Parma: Luca Cantadori

AUSL Reggio Emilia: Marco Massari, Pierpaolo Salsi

AOU Modena: Massimo Girardis, Cristina Mussini

AUSL Modena: Alessandro Pignatti

AOU Bologna: Marco Ranieri, Pierluigi Viale

AUSL Imola: Igor Bacchilega

AOU Ferrara: Carlo Contin, Marco Libanore, Carlo Alberto Volta, Roberto Zoppellari

AUSL Ferrara: Gilbero Gallerani, Erminio Righini

AUSL Romagna: Vanni Agnoletti, Federico Domenico Baccharini, Paolo Bassi, Carlo Biagetti, Francesco Cristini, Maurizio Fusari, Stefano Maitan, Giuseppe Nardi

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare: Anselmo Campagna, Anna Maria Marata, Valentina Solfrini

Premessa

La terapia antivirale da somministrare ai pazienti affetti da infezione da COVID19 è ad oggi ignota per cui si è ritenuto opportuno condividere con i professionisti una strategia terapeutica comune per quanto riguarda i trattamenti antivirali da somministrare in tali pazienti.

Abbiamo quindi condiviso un protocollo in cui vengono identificati quattro scenari clinici che vanno dal paziente asintomatico al paziente con insufficienza respiratoria grave.

Dopo aver considerato le molte proposte di trattamento che vengono in questo momento considerate o somministrate in Cina si è deciso di orientarci verso i trattamenti considerati più promettenti anche per le premesse teoriche di efficacia che hanno dimostrato in studi in vitro, su animali o su piccolissime casistiche sull'uomo

- Guangdi Li and Erik De Clercq: Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) marzo 2020 <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
- Ying-Hui Jin et Al per Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and il Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM): A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia 2020 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
- CDC: Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- Gruppo collaborativo – Terapia COVID-19 Lombardia Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. Marzo 2020 <http://www.simit.org/medias/1555-covid19-linee-guida-trattamento-01mar.pdf>

In breve vengono elencate le motivazioni

Lopinavi/ritonavir

Inibitore delle proteasi busterato con ritonavir che ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento dell'HIV e che presenta qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS.

Rispetto alla patologia da COVID19:

- Esistono evidenze aneddotiche e *case report* pubblicati su singoli pazienti; un *case report* su 5 pazienti affetti da COVID19 trattati a Singapore, mostra che 3/5 hanno avuto una apparente buona e rapida risposta.
- Una revisione della letteratura pubblicata nel 2020 (solo in lingua cinese) e riportata nella LG appena pubblicata in Cina sembra concludere per un'efficacia del lopinavi/ritonavir nel trattamento delle infezioni da coronavirus nel ridurre mortalità e consumo di glucocorticoidi *se usato precocemente*.

Sono in corso numerosi studi che coinvolgono lopinavi/ritonavir da solo o associato ad altri antivirali di cui si attendono i risultati nei prossimi due mesi.

- Young B E et Al Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore Marzo 2020 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>
- Jaegyun Lim et Al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR Febbraio 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/>

Darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat

Darunavir è un inibitore delle proteasi busterato con ritonavir o con cobicistat che ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento dell'HIV.

La sua efficacia rispetto a COVID19 è solo aneddotica. È in corso un piccolo studio su darunavir/cobicistat in Cina.

Il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavi/ritonavir.

Cloroquina e suoi analoghi

La **cloroquina** è un antimalarico, viene anche utilizzato nell'amebiasi extraintestinale, e grazie al suo effetto antiinfiammatorio e immunosoppressore ha dimostrato la sua efficacia anche in patologie reumatologiche (artrite reumatoide, LES).

L'**idrossicloroquina** è un analogo della cloroquina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente nel nostro paese è utilizzata in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2. Uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica sembra dimostrare che sul lungo termine è più tollerabile della cloroquina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla cloroquina).

Entrambi i farmaci si concentrano a livello polmonare.

Ne è stata studiata l'efficacia sui virus di HIV e di SARS solo con studi in vitro o in modelli animali.

Rispetto alla patologia da COVID19:

- Esistono solo risultati aneddotici
- Una Consensus recentemente pubblicata in Cina ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG sulla base di alcune considerazioni derivate da studi in vitro in cui entrambi i farmaci sembrano inibire la replicazione virale agendo sul PH del sistema microsomiale/lisosomiale. Sembra poi avere un effetto di inibizione nella produzione delle citochine pro-infiammatorie e di inibizione dell'ingresso del virus nelle cellule.

In Cina sono in corso numerosi studi che coinvolgono cloroquina o idrossicloroquina di cui si attendono i risultati nei prossimi due mesi.

- J Antonio Aviña-Zubieta, et Al. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases Ann Rheum Dis 1998;57:582-587
- Abdul Alim Al-Bari Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases 2017 <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.293>
- Idrossicloroquina (plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
- Cloroquina foglio informativo per il paziente: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000708_008366_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113

Remdesivir

È un analogo nucleotidico che sembra inibire la replicazione virale agendo sulla polimerasi dei coronavirus.

I dati di efficacia disponibili derivano però esclusivamente da studi su modelli animali (topi e macachi) sui coronavirus responsabili di SARS e MERS e sembrano dimostrare un effetto sia profilattico sia terapeutico con riduzione della replicazione virale e del danno polmonare.

L'unico studio sull'uomo è un RCT su pazienti con ebola in cui il farmaco è stato interrotto precocemente per minore efficacia sulla mortalità a 28 gg rispetto ai comparatori (anticorpi monoclonali).

Sono in corso numerosi studi che coinvolgono remdesivir in monoterapia in pazienti con infezione da COVID19 di differente gravità di cui si attendono i risultati nei prossimi due mesi.

- Emmie de Wita et AL Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection Dicembre 2019 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1922083117
- M Wang Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro 2020 <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
- S. Mulango et AL. A Randomized, Controlled Trial of Ebola virus disease Therapeutics N_Engl_J_Med_2019;381:2293-

Questo documento non si occupa delle terapie di supporto e delle terapie delle complicanze per le quali si dovranno seguire le linee guida specifiche già in uso.

Anche per quanto riguarda l'assistenza respiratoria, quando necessaria, si seguiranno le linee guida ed i protocolli attualmente in vigore.

Rispetto all'utilizzo dei corticosteroidi nel trattamento dei pazienti con RDS si allega il riferimento alle LG WHO condiviso anche dalla LG CDC pubblicata il 7 marzo 2020 in cui **si raccomanda di non usare routinariamente i corticosteroidi nel trattamento della polmonite virale o della ARDS al di fuori di studi clinici o a meno che non siano indicati per altra ragione**

- WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected Interim guidance 28 January 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
- CDC: Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.htm>
- Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury Letter to Lancet [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30317-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30317-2/fulltext)

Protocollo terapeutico

Scenario 1

Paziente positivo per COVID-19
- asintomatico o paucisintomatico con età < 70 anni e senza fattori di rischio
(pneumopatia di rilevanza clinica, diabete e/o cardiopatia)

Osservazione clinica **a domicilio**, terapia di supporto

Scenario 2

Paziente positivo per COVID-19
- asintomatico o paucisintomatico *ma di età > 70 anni e/o con fattori di rischio (pneumopatia di rilevanza clinica, diabete e/o cardiopatia)*
oppure
- *sintomatico con sintomi respiratori e/o sistemici, ma stabile (MEWS<3) e quadro radiologico o clinico di polmonite*
Tc>38°C e/o tosse intensa,
FR < 24 /min SO₂ >95%

Terapia antivirale:

- **lopinavir/ritonavir** 200/50 2 cp x 2/die
- +
- **idrossiclorochina** 200 mg 1 cp x 2/die
(In alternativa se disponibile clorochina bifosfato 500 mg x 2/ die)

In caso di intolleranza a lopinavir/ritonavir utilizzare:

- darunavir 800 mg 1 cp /die + ritonavir 100 mg/die a stomaco pieno
oppure
- darunavir/cobicistat 800/150 1 cp/die a stomaco pieno

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

Scenario 3

Paziente positivo per COVID-19			
- con sintomi respiratori e/o sistemici ed iniziale insufficienza respiratoria lieve e con segni obiettivi di interessamento polmonare. Paziente stabile (MEWS < 3)			
Tc > 38°C e/o tosse intensa,			
FR ≥ 25 atti /min	oppure	SaO ₂ < 95% in A-A	oppure P/F < 300
OPPURE			
- con sintomi respiratori o sistemici e quadro di polmonite instabile, ma ancora non critico (MEWS 3 - 4)			
F.R. > 30 atti/min	oppure	Sat O ₂ < 92% in A-A	oppure P/F < 250

Scenario 4

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) (MEWS > 4)
--

Terapia antivirale comune agli scenari 3 e 4:

per i pazienti con:

- MEWS 3 - 4: Considerare Remdesivir per uso compassionevole (oppure inserire in eventuale studio)
- MEWS > 4: Richiedere Remdesivir per uso compassionevole (oppure inserire in eventuale studio) - salvo casi di "treatment restriction" ragionato -

Negli altri casi, o nell'attesa di Remdesivir iniziare:

- **lopinavir/ritonavir** 200/50 2 cp x 2/die
(se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os o per SNG)
- +
- **idrossiclorochina** 200 mg 1cp x 2/die. (se necessario per SNG)
(In alternativa, se disponibile, cloroquina bifosfato 500 mg x 2/ die)

In caso di intolleranza a lopinavir/ritonavir utilizzare:

- darunavir 800 mg 1 cp /die a stomaco pieno
(se necessario utilizzare la soluzione orale: 8 ml /die per os o per SNG)
+ ritonavir 100 mg: 1 cp /die
(se necessario utilizzare la soluzione orale: 1,2 ml/die per os o per SNG)
oppure
- darunavir/cobicistat 800/150 1 cp/die a stomaco pieno (se necessario per SNG)

Al momento della disponibilità di Remdesivir sospendere LPV/RTV e proseguire con:

- 1° giorno: **Remdesivir:** 200 mg ev in 30 minuti
- dal 2° al 10° gg: **Remdesivir** 100 mg ev /die

associato a:

- **idrossiclorochina** 200 mg 1cp x 2/die per 5-20 gg secondo evoluzione clinica
(In alternativa, se disponibile, cloroquina bifosfato 500 mg x 2/ die)

La Scala MEWS

	3	2	1	0	1	2	3	Punteggio
Pressione arteriosa sistolica (PAS)	≤70 mmHg	71-80 mmHg	81-100 mmHg	101-199 mmHg		≥200 mmHg		
Frequenza cardiaca (FC)		<40 b/m	41/50 b/m	51/100 b/m	101-110 b/m	111-129 b/m	≥130 b/m	
Frequenza respiratoria (FR)		<9 atti/min		9-14 atti/min	15/20 atti/min	21/29 atti/min	≥30 atti/min	
Temperatura (TC)		<35°C		35-38.4°C		≥38.5°C		
AVPU				Alert - paziente sveglio	Verbal - Risponde allo stimolo verbale	Pain - risponde allo stimolo doloroso	Non risponde	
								Totale

MEWS 0-2: paziente stabile; 3-4 instabile; ≥5 critico