

Quesiti clinici

le risposte dall'evidence based medicine per la pratica clinica quotidiana

Guida all'uso dei farmaci per l'emergenza COVID-19

Introduzione.....	2
Premessa.....	2
Il ruolo dell'EMA e dell'AIFA nell'emergenza COVID-19.....	2
Sperimentazioni cliniche, farmaci off label e programmi a uso compassionevole.....	2
L'importanza della farmacovigilanza.....	5
Farmaci per COVID-19: schede d'uso.....	5
Farmaci antimalarici.....	7
Cloroquina e idrossicloroquina.....	7
Farmaci antivirali.....	12
Remdesivir.....	12
Lopinavir/ritonavir.....	14
Darunavir/cobicistat.....	16
Favipiravir.....	18
Anticorpi monoclonali.....	22
Tocilizumab.....	22
Sarilumab.....	24
Emapalumab + anakinra.....	26
Plasma.....	30
Antibiotici di supporto.....	32
Azitromicina.....	32
Altri antibiotici.....	33
Eparine a basso peso molecolare.....	34
Altri farmaci.....	37
ACE inibitori e sartani.....	37
FANS e paracetamolo.....	37
Corticosteroidi.....	38

Le parti aggiornate del dossier rispetto all'edizione di maggio sono riportate con un filo rosso a fianco, a sinistra

Quesiti Clinici – anno 11, n. 4, III edizione, giugno 2020

©Editore Zadig via Ampère 59, 20131 Milano
www.zadig.it - e-mail: segreteria@zadig.it
Direttore: Pietro Dri
tel.: 02 7526131 fax: 02 76113040

Autore: Lucia Massi

Redazione: Nicoletta Scarpa, Maria Rosa Valetto

Introduzione

Punti chiave

- Premessa
- Il ruolo dell'EMA e dell'AIFA nell'emergenza COVID-19
- Sperimentazioni cliniche, farmaci off label e programmi a uso compassionevole
- Farmaci per COVID-19: schede d'uso

In sintesi

Non ci sono farmaci di efficacia dimostrata contro SARS-CoV-2. Le Agenzie del farmaco internazionali e nazionali hanno avviato sperimentazioni cliniche su molecole già in commercio per altre malattie, hanno favorito programmi di uso compassionevole dei farmaci e consentito l'uso off label, nell'attesa di un vaccino e di nuovi farmaci mirati.

Premessa

Come sottolineato dall'OMS a oggi non vi sono terapie specifiche per l'infezione da SARS-CoV-2: il trattamento in uso si basa sull'utilizzo di farmaci sintomatici mirati al miglioramento dei sintomi e di antibiotici di supporto in caso di sovrapposizione di un'infezione batterica.¹

I tempi richiesti per lo sviluppo di una terapia antivirale mirata e di un vaccino contro questo virus non sono prevedibili con certezza e potrebbero essere anche molto lunghi (un anno o più). Nel frattempo, considerata la gravità della situazione e l'urgente necessità di trovare soluzioni terapeutiche velocemente disponibili, le autorità sanitarie stanno adottando procedure speciali e semplificate per l'autorizzazione di sperimentazioni cliniche, programmi a uso compassionevole e utilizzo *off label* di farmaci autorizzati per altre indicazioni terapeutiche.

Il ruolo dell'EMA e dell'AIFA nell'emergenza COVID-19

Nell'attuale contesto di emergenza epidemiologica, l'Agenzia Europea per i farmaci (EMA) ha invitato gli Stati dell'UE a concentrare la ricerca su studi clinici multicentrici di grandi dimensioni. L'agenzia europea è attualmente impegnata a coordinare le diverse parti interessate nei vari Paesi in grado di supportare lo svolgimento di studi clinici su COVID-19 in tutta Europa.

In Italia all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è stato affidato anzitutto il compito di mettere in atto procedure normative semplificate per favorire un accesso più rapido a terapie già disponibili e potenzialmente utili in questa emergenza.²

L'AIFA ha inoltre il ruolo di monitorare tutti i dati degli studi sperimentali in corso in Italia e dei programmi a uso compassionevole e di aggiornare la lista di farmaci utilizzati per il trattamento di COVID-19 al di fuori dell'indicazione terapeutica per la quale sono stati autorizzati. Al comitato tecnico dell'AIFA spetta anche di fare chiarezza riguardo a false notizie, notizie contrastanti o dubbi pubblicate dai media e di fornire una guida riguardo ai farmaci per la popolazione, i pazienti positivi al virus e gli operatori sanitari.

Non va dimenticato infine che questa situazione d'emergenza ha causato un'aumentata richiesta di farmaci a uso ospedaliero per il trattamento di COVID-19 generando una conseguente carenza di alcuni medicinali. A tale proposito, l'AIFA è in contatto con le Regioni e le Province autonome e ha definito in collaborazione con le aziende produttrici misure eccezionali ed emergenziali.³

Sperimentazioni cliniche, farmaci off label e programmi a uso compassionevole

Nell'attesa che un vaccino sia disponibile, l'EMA e l'AIFA hanno definito, come anticipato, tre strategie principali per fronteggiare la situazione: il ricorso a sperimentazioni cliniche su farmaci già disponibili di cui valutare l'efficacia nel COVID-19, l'utilizzo di farmaci *off label* e i programmi di uso compassionevole.

Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche, l'EMA e la comunità scientifica europea ribadiscono la necessità di dare priorità a studi multicentrici e di larga scala in quanto hanno un potenziale maggiore di fornire prove solide in base alle quali poter prendere decisioni.

Attualmente sono diverse le sperimentazioni per il trattamento di COVID-19 in corso in Italia (vedi Tabella 1 per le prime venti che sono partite). La lista aggiornata in tempo reale è disponibile sul sito dell'AIFA alla pagina [Sperimentazioni cliniche COVID-19](#).

Tabella 1. Le sperimentazioni in corso in Italia approvate dall'AIFA su farmaci con supposta efficacia anti SARS-CoV-2

Studio	Promotore	Data Parere Unico CE	Link ai documenti del programma
Cumulative adaptive, multiarm, multistage and multicentre randomized clinical trial with immunotherapy for moderate COVID-19 (the AMMURAVID trial)	Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)	01/05/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/AMMURAVID_documenti.zip
A phase 2 randomized single-blind study to evaluate the activity and safety of low dose oral selinexor (kpt-330) in patients with severe COVID-19 infection (XPORT-CoV-1001)	Karyopharm Therapeutics Inc	28/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/XPORT-CoV-1001_documenti.zip
Studio clinico di fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico volto a confrontare l'efficacia clinica e la sicurezza di sarilumab per via endovenosa in aggiunta allo standard of care rispetto allo standard of care, nel trattamento di pazienti con polmonite severa da COVID-1 (ESCAPE)	INMI "L. Spallanzani" - Roma	28/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/ESCAPE_documenti.zip
PROTECT: a randomized study with hydroxychloroquine versus observational support for prevention or early phase treatment of coronavirus disease (COVID-19) - IRST 100.47	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori - IRST IRCCS - Meldola	27/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/PROTECT_documenti.zip
Enoxaparina per la tromboprofilassi di pazienti ospedalizzati COVID-19 positivi: comparazione fra dosaggio di 40 mg in monosomministrazione versus 40 mg bigiornalieri. Un trial clinico randomizzato X-COVID	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	22/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/X-COVID_documenti.zip
Pilot study on the use of sarilumab in patients with COVID-19 infection (COVID-SARI)	ASST Fatebenefratelli Sacco	24/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/COVID-SARI_documenti.zip
Chloroquine/ hydroxychloroquine prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting; a randomised, placebo-controlled prophylaxis study (COPCOV)	Università di Oxford (UK)	30/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/COPCOV_documenti.zip
BARICIVID-19 STUDY: multiCentre, randomised, phase iia clinical trial evaluating efficacy and tolerability of baricitinib as add-on treatment of patients with COVID-19 compared to standard therapy	Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	22/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/BARICIVID_documenti.zip
Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19	Università di Bologna	22/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/INHIXACOV19_documenti.zip
Colchicina per contrastare la risposta infiammatoria in corso di polmonite da COVID 19	Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma	20/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/ColCOVID_documenti.zip
Trattamento con COLchicina di pazienti affetti da COVID-19: uno studio pilota (COLVID-19)	Azienda Ospedaliera di Perugia	11/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/colchicina_Documenti.zip

An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care	Organizzazione Mondiale della Sanità/Università di Verona	09/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Solidarity_Documenti.zip
Hydroxychloroquine sulfate early administration in symptomatic out of hospital COVID-19 positive patients (Hydro-Stop-COVID19 Trial)	ASUR-AV5 Ascoli Piceno	08/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Hydro-Stop_Documenti.zip
A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (Tocilizumab 2020-001154-22)	F. Hoffmann-La Roche Ltd	30/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Tocilizumab_Documenti.zip
Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19 (RCT-TCZ-COVID-19)	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia	27/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/RCT-TCZ-COVID19_documenti.zip
An adaptive phase 2/3, randomized, double-blind, placebo controlled study assessing efficacy and safety of sarilumab for hospitalized patients with COVID-19 (Sarilumab COVID-19)	Sanofi-Aventis Recherche & Développement	26/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sarilumab_documenti.zip
A phase 2/3, randomized, open-label, parallel group, 3-arm, multicenter study investigating the efficacy and safety of intravenous administrations of emapalumab, an anti-interferon gamma (anti-IFN γ) monoclonal antibody, and anakinra, an interleukin-1(IL-1) receptor antagonist, versus standard of care, in reducing hyper-inflammation and respiratory distress in patients with SARS-CoV-2 infection (Sobi.IMMUNO-101)	SOBI	25/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sobi.IMMUNO-101_documenti.zip
Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia (TOCOVID-19)	Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli	22/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/TOCOVID-19_documenti.zip
A phase 3 randomized study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734™) in participants with moderate COVID-19 compared to standard of care treatment (GS-US-540-5774 Study)	Gilead Sciences, Inc	11/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/GS-US-540-5774_documenti.zip
A phase 3 randomized study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734™) in participants with severe COVID-19 (GS-US-540-5773 Study)	Gilead Sciences, Inc	11/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/GS-US-540-5773_documenti.zip

Al riguardo l'ISS ha pubblicato un'[infografica](#) sugli studi interventistici per l'emergenza COVID-19 condotti in Italia.⁴ Seppure la conduzione di studi clinici rimanga la priorità, l'EMA e L'AIFA ribadiscono la necessità di una procedura centralizzata per l'uso compassionevole di farmaci, ossia l'uso di farmaci al di fuori della sperimentazione clinica in corso in pazienti che abbiano un quadro clinico grave senza valide alternative terapeutiche. Per esempio, il remdesivir è stato reso disponibile dall'azienda produttrice per uso compassionevole nel trattamento della malattia COVID-19.⁵ La lista completa dei programmi a uso compassionevole (vedi Tabella 2) è disponibile sul sito dell'AIFA alla pagina [Programmi di uso compassionevole](#).

Tabella 2. Programmi di uso compassionevole per COVID-19

Programma	Promotore	Data Parere Unico CE	Link ai documenti del programma
An Open-label Compassionate Use Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VIRAZOLE® (Ribavirin for Inhalation Solution, USP) in Hospitalized Adult Participants with Respiratory Distress Due to SARS-CoV-2 (COVID-19).	Bausch Health	24/04/20	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1172315/Ribavirina_documenti.zip

Programma di uso compassionevole con solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta	APEPTICO Forschung und Entwicklung GmbH	15/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1131319/Solnatide_documenti.zip
Managed Access Program (MAP) per fornire la disponibilità del canakinumab nel trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) in pazienti con polmonite da COVID-19 (CANAKINUMAB, ILARIS)	Novartis	07/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1143282/Canakinumab_documenti.zip
Managed Access Program (MAP) per fornire la disponibilità del ruxolitinib nei pazienti con malattia polmonare da COVID-19 grave o molto grave (CINC424, RUXOLITINIB, JAKAVI)	Novartis	02/04/2020	https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1140695/Ruxolitinib_documenti.zip
Protocollo di trattamento ad accesso allargato per fornire la disponibilità del remdesivir (RDV; GS-5734) per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 (REMDESIVIR)	Gilead Sciences	26/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1144520/Remdesivir_documenti.zip

Parallelamente, l'AIFA si è impegnata a fornire continui aggiornamenti circa la lista di farmaci utilizzati *off label* tra i quali idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat. Nella lista sono state recentemente aggiunte anche le eparine a basso peso molecolare.

La lista aggiornata e le schede tecniche relative ai farmaci utilizzabili per l'emergenza COVID-19 è disponibile alla pagina [Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19](#).

L'importanza della farmacovigilanza

Nel contesto di pandemia, in cui si assiste a un uso compassionevole o *off label* di numerosi farmaci per i quali non si hanno a disposizione dati sufficienti sulla loro sicurezza, la farmacovigilanza svolge un ruolo chiave al fine di identificare, valutare e prevenire gli eventi avversi associati ai farmaci impiegati. Pertanto è fondamentale disporre di un sistema di farmacovigilanza negli ospedali al fine di monitorare attivamente la comparsa di reazioni avverse, garantire un'adeguata segnalazione e raccogliere dati sulla sicurezza dei farmaci provenienti dalla pratica clinica che possano servire da guida per il futuro.⁶

Un altro obiettivo fondamentale della farmacovigilanza è quello di prevenire i danni causati da reazioni avverse conseguenti all'uso non conforme dei medicinali. Questo è particolarmente importante in un contesto di "infodemia", come quello a cui si assiste nell'emergenza COVID-19, in cui la diffusione impropria di informazioni e la propaganda circa l'uso di determinati medicinali induce l'utilizzo improprio da parte della popolazione, senza alcuna supervisione medica. Questi comportamenti portano da un lato a un uso non conforme dei farmaci e dall'altro a una possibile carenza per coloro che ne hanno invece un bisogno medico accertato. Spetta alle autorità sanitarie il ruolo di mitigare la diffusione di informazioni pericolose, non veritiere o fuorvianti di comportamenti inadeguati da parte della popolazione e al personale medico-sanitario quello di informare il paziente sulle prove cliniche che sostengono una determinata terapia sperimentale e i relativi rischi. A tale proposito dagli Stati Uniti viene segnalata l'incessante richiesta e acquisto in Internet di clorochina e idrossiclorochina da parte della popolazione e l'aumento di prescrizioni da parte dei medici a seguito della propaganda da parte di figure pubbliche di rilievo.^{7,8}

Farmaci per COVID-19: schede d'uso

Nell'uso dei farmaci di possibile utilità nell'infezione da SARS-CoV-2, spesso anche per la concitazione e la situazione di emergenza, si trascurano alcuni aspetti rilevanti che riguardano la sicurezza d'uso sia in termini di possibili reazioni avverse, sia in termini di interazioni con altri farmaci, evento questo assai frequente specie nell'anziano in politerapia, che rappresenta peraltro il paziente più fragile in caso di COVID-19.

Nelle schede dei capitoli seguenti, strutturate per singoli farmaci, viene quindi non solo riportato il razionale alla base dell'uso di tali farmaci in un malato con COVID-19, la posologia raccomandata o in fase di sperimentazione e le indicazioni terapeutiche autorizzate, ma anche le precauzioni d'uso, le potenziali interazioni farmacologiche e gli effetti avversi più comuni.

Data la continua evoluzione, la lista di classi di farmaci prese in considerazione è in continuo aggiornamento. Pertanto, si raccomanda di controllare il sito dell'AIFA per rimanere aggiornati e monitorare l'inserimento di nuove classi di farmaci.

Bibliografia

1. Coronavirus. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. COVID-19: l'EMA esorta i ricercatori UE a dare priorità a grandi studi controllati randomizzati. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-l-ema-spinge-i-ricercatori-ue-a-dare-priorita-a-grandi-studi-controllati-randomizzati>
3. Carenze di farmaci ed emergenza COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/carenze-di-farmaci-ed-emergenza-covid-19>
4. Epicentro- ISS. Gli studi interventistici per l'emergenza COVID-19. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-analisi-studi-interventistici>
5. AIFA e Gilead annunciano che l'Italia è tra i Paesi che testeranno l'antivirale remdesivir per il trattamento del COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-e-gilead-annunciano-che-l-italia-e-tra-i-paesi-che-testeranno-l-antivirale-remdesivir-per-il-trattamento-del-covid-19>
6. Sun J, Deng X, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System. Clin Pharmacol Ther 2020;DOI:10.1002/cpt.1866.
7. Liu M, Caputi T, et al. Internet Searches for unproven COVID-19 therapies in the United States. JAMA Intern Med 2020;DOI:10.1001/jamainternmed.2020.1764.
8. DeJong C, Wachter R. The risks of prescribing hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 - First, do no harm. JAMA Intern Med 2020;DOI:10.1001/jamainternmed.2020.1853.

Farmaci antimalarici

Punti chiave

- Cloroquina e idrossicloroquina

In sintesi

La cloroquina e l'idrossicloroquina, due antimalarici, avrebbero un effetto antivirale e antinfiammatorio utili contro il SARS-CoV-2. Sono in corso studi per valutarne l'efficacia nelle varie fasi della malattia e la sicurezza ai dosaggi più alti.

Cloroquina e idrossicloroquina

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

È stato suggerito, attraverso studi *in vitro* e *in vivo*, che la cloroquina e l'idrossicloroquina abbiano un effetto antivirale attraverso l'alterazione del pH endosomiale alla base della fusione virus-cellula.¹ Inoltre, questi farmaci interferiscono con la glicosilazione dei recettori cellulari virali.^{2,3} Nel COVID-19, la cloroquina e la idrossicloroquina potrebbero avere inoltre un'azione antinfiammatoria indiretta attraverso la riduzione di citochine proinfiammatorie e l'attivazione di cellule CD8+ anti SARS-CoV-2.⁴

Si è discusso anche dell'utilità di questi due farmaci per la profilassi di COVID-19 in paesi come l'Italia dove vi è un alto tasso di mortalità associato all'infezione.^{5,6} A questo proposito, l'AIFA ne ammette l'uso profilattico solo all'interno di studi clinici in quanto è al momento basato esclusivamente su dati *in vitro*.⁷

Secondo i primi dati *in vitro* disponibili la cloroquina sarebbe in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-CoV-2 alle dosi utilizzate nella pratica clinica e dati clinici preliminari hanno suggerito una certa efficacia nel trattamento di COVID-19.³ Secondo dati *in vitro*, inoltre, l'idrossicloroquina avrebbe una maggiore efficacia della cloroquina e potrebbe essere attiva contro SARS-CoV-2 a concentrazioni minori rispetto alla cloroquina.⁸

Va comunque precisato che a oggi non vi è una chiara indicazione circa l'efficacia di cloroquina e idrossicloroquina in COVID-19 e sono state recentemente sollevate questioni circa la loro sicurezza, pertanto sono necessari ulteriori studi.

Per quanto riguarda l'idrossicloroquina, il più ampio in corso è lo studio clinico Discovery, multicentrico, internazionale, coordinato dall'INSERM francese, che ha incluso tra gli altri farmaci da valutare in pazienti con COVID-19 in insufficienza respiratoria anche l'idrossicloroquina (620 pazienti assegnati all'antimalarico rispetto ai 3.100 totali destinati al controllo o a farmaci antivirali).⁹

Per quanto riguarda la cloroquina, invece, i risultati di una recentissima analisi *ad interim* di uno studio clinico randomizzato di fase II b (CloroCovid-19 trial), condotto su 81 pazienti con COVID-19, suggeriscono che la somministrazione di cloroquina (600 mg due volte al giorno per 10 giorni) si associa a una frequente comparsa di effetti avversi e un aumento della mortalità a causa del prolungamento dell'intervallo QT. Pertanto, tale dosaggio di cloroquina non dovrebbe essere somministrato in pazienti COVID-19 in condizioni critiche, specialmente nei pazienti che ricevono azitromicina o oseltamivir in parallelo, in quanto i rischi superano i benefici. C'è da notare che questo dosaggio è più alto di quello attualmente raccomandato dalla SIMIT Lombardia (500 mg due volte al giorno il primo giorno, seguiti da 250 mg per altri 9 giorni). Inoltre, tutti i pazienti analizzati in questo studio erano sottoposti a un trattamento concomitante con azitromicina e oseltamivir, farmaci in grado di causare a loro volta un prolungamento dell'intervallo QT, pertanto questo studio non permette di estrapolare informazioni certe circa il profilo di tossicità della sola cloroquina.¹⁰

Ulteriori studi hanno riportato risultati poco favorevoli sull'efficacia e sulla sicurezza d'uso in COVID-19. La somministrazione precoce, entro 48 ore dal ricovero, in pazienti critici, non ha modificato la sopravvivenza, la comparsa di sindrome da distress respiratorio acuto, i tempi di svezzamento dalla ventilazione assistita e di dimissione ospedaliera.¹¹

Uno studio retrospettivo su poco più di 1.400 pazienti ricoverati in 25 ospedali della città metropolitana di New York esclude che il trattamento con idrossicloroquina, da sola o in associazione con azitromicina, sia in grado di ridurre la mortalità rispetto al non trattamento e segnala un aumento del rischio di arresto cardiaco con il trattamento farmacologico.¹²

L'analisi di un registro internazionale condotta dai ricercatori di Harvard (oltre 96.000 pazienti) indica anzi che schemi terapeutici con cloroquina o idrossicloroquina, eventualmente associati a un macrolide, comportano, indipendentemente da altri fattori di rischio individuali e dalla gravità della malattia, un aumento della probabilità di aritmia ventricolare e di morte.¹³

Questo studio ha sollevato molte polemiche e alla fine è stato ritrattato dagli autori per l'inccompletezza dei dati forniti nell'analisi del database impiegato. A seguito dei risultati in un primo tempo l'OMS aveva deciso di sospendere lo studio internazionale in corso su questi farmaci in COVID-19, che è poi stato ripreso una volta che il lavoro è stato ritirato. L'AIFA comunque il 27 maggio ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo di idrossicloroquina per il trattamento di COVID-19 al di fuori degli studi clinici,¹⁴ e successivamente ha pubblicato una scheda tecnica per spiegare le motivazioni della sua decisione.¹⁵ Tra l'altro per gli stessi motivi gli autori dello studio di *Lancet* hanno ritrattato anche un altro articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine* sui farmaci per COVID-19 e mortalità cardiovascolare.¹⁶

L'idrossicloroquina è stata sperimentata anche come farmaco per prevenire l'infezione da SARS-CoV-2. In uno studio controllato e randomizzato nordamericano su 821 contatti stretti di pazienti con COVID-19 la somministrazione del farmaco (800 mg una volta, quindi 600 mg in 6-8 ore quindi 600 mg al giorno per 4 giorni) ai soggetti in partenza asintomatici non ha ridotto l'incidenza di comparsa di COVID-19 (11,8% di casi nei trattati rispetto a 14,3% nel gruppo placebo, $p=0,35$).¹⁷

Posologia

Come già accennato, la SIMIT Lombardia consiglia 500 mg due volte al giorno il primo giorno, seguiti da 250 mg per altri 9 giorni.¹⁸ Alternativamente si può usare idrossicloroquina a un dosaggio di 400 mg due volte al giorno il primo giorno, seguiti da 200 mg due volte al giorno dal secondo giorno per un minimo di 5-7 giorni.^{18,19}

La durata della terapia è da stabilire secondo l'evoluzione clinica. Inoltre, in base alle conoscenze attualmente disponibili, l'AIFA non consiglia l'associazione di idrossicloroquina né con lopinavir/ritonavir né con azitromicina, al di fuori di studi clinici.¹⁸

Il dosaggio dell'idrossicloroquina nello studio francese⁹ è di 400 mg due volte al giorno seguiti da 400 mg una volta al giorno per 9 giorni.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI^{20,21}

Profilassi e trattamento della malaria; artrite reumatoide (incluse le forme giovanili); lupus eritematoso discoidale cronico; lupus eritematoso sistemico; amebiasi extraintestinale (cloroquina); fotodermatosi (idrossicloroquina).

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE²⁰⁻²³

La cloroquina e l'idrossicloroquina sono 4-aminochinoline sintetiche. La cloroquina è disponibile come sale fosfato mentre la idrossicloroquina è disponibile come sale solfato.

Entrambi i farmaci vengono somministrati per bocca, sono rapidamente assorbiti dal tratto gastrointestinale e si distribuiscono in tutto il corpo, inclusi i polmoni. La cloroquina viene escreta parzialmente (40-70%) per via renale con un'emivita iniziale di 3-5 giorni e un'emivita terminale di 30-60 giorni.

Analogamente alla cloroquina, la idrossicloroquina ha una distribuzione rapida e viene eliminata parzialmente per via renale (23-25%) e attraverso la colecisti con un'emivita terminale di circa 50 giorni.

Il meccanismo d'azione alla base del loro effetto terapeutico non è ancora completamente chiarito ma sembrano esserci diversi effetti farmacologici in gioco tra cui stabilizzazione delle membrane lisosomiali; inibizione della sintesi di prostaglandine, della chemiotassi di polimorfonucleati e della fagocitosi; potenziale interferenza con la produzione di interleuchina 1 da parte dei monociti e inibizione della liberazione di superossido da parte dei neutrofili.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO²⁰⁻²²

- Possono causare un prolungamento dell'intervallo QT (prestare attenzione se somministrati insieme a farmaci con effetto analogo, vedi sezione [Interazioni](#))
- Possono causare porfiria acuta
- Prestare attenzione in pazienti diabetici in quanto possono ridurre la glicemia
- Deficit di G6PD

- Indicato l'esame della vista in caso di somministrazione prolungata
- Possono aggravare la miastenia grave
- Possono esacerbare la psoriasi
- Controindicate in pazienti con disturbi neurologici (epilessia) o patologie gastrointestinali gravi

GRAVIDANZA^{20-22,24,25}

La cloroquina e l'idrossicloroquina attraversano la placenta e potrebbero, quindi, causare danni al feto (perdita visiva, ototossicità, disfunzione cocleare-vestibolare, rallentata crescita fetale, aborto). Pertanto, è sempre opportuno fare un'attenta analisi dei rischi e dei benefici prima di intraprendere una terapia a base di cloroquina o idrossicloroquina in gravidanza.

ALLATTAMENTO^{20-22,24,25}

Sia la cloroquina sia l'idrossicloroquina vengono escrete nel latte materno e, a causa della loro lunga emivita di eliminazione, potrebbero accumularsi nel neonato. Entrambi i farmaci sono stati rilevati nel latte materno in piccole quantità. È, perciò, opportuno valutare il dosaggio somministrato nel caso specifico per capire se la quantità di farmaco escreta nel latte possa rappresentare un rischio per il neonato. Nel trattamento a bassi dosaggi la quantità di cloroquina e idrossicloroquina che passa nel latte materno è troppo piccola per poter essere nociva. Va inoltre considerato che, a oggi, non vi è prova di significativi effetti collaterali nei lattanti.

INSUFFICIENZA RENALE¹³⁻¹⁵

Poiché l'escrezione di cloroquina e idrossicloroquina avviene parzialmente per via renale, è opportuno aggiustare la dose somministrata in pazienti con insufficienza renale. La loro somministrazione è sconsigliata in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*clearance* della creatinina <10 ml/min).

INSUFFICIENZA EPATICA²⁰⁻²²

La cloroquina e l'idrossicloroquina si accumulano nel fegato. È perciò opportuno effettuare un aggiustamento posologico nei pazienti che soffrono di insufficienza epatica.

INTERAZIONI²⁰⁻²²

Effetto di altri farmaci su cloroquina e/o idrossicloroquina

- *Antiacidi a base di minerali contenenti alluminio, calcio e magnesio.* Possono ridurre l'assorbimento di cloroquina e idrossicloroquina. Si raccomanda l'assunzione di questi farmaci almeno 4 ore dopo l'assunzione di cloroquina e idrossicloroquina
- *Fenilbutazone.* L'uso concomitante con cloroquina e idrossicloroquina può causare la comparsa di dermatite esfoliativa
- *Probenecid.* Può aumentare il rischio di sensibilizzazione alla cloroquina se assunto in concomitanza con essa
- *Corticosteroidi.* Se somministrati insieme alla cloroquina possono accentuare eventuali miopatie o cardiomiopatie
- *Sostanze potenzialmente epatotossiche.* Da evitare l'assunzione contemporanea di cloroquina con amiodarone, isoniazide, carbamazepina, fenitoina, fenotiazina e chetoconazolo
- *Inibitori delle monoaminoxidasi.* Da evitare l'assunzione contemporanea di cloroquina e idrossicloroquina con farmaci appartenenti a questa classe
- *Cimetidina.* Può ridurre l'escrezione di cloroquina e idrossicloroquina
- *Meflochina e bupropione.* In concomitanza con cloroquina e idrossicloroquina possono aumentare il rischio di convulsioni
- *Metronidazolo.* La sua somministrazione concomitante causa una reazione distonica acuta
- *Pirimetamina/sulfadoxina.* Possono accrescere la comparsa di reazioni cutanee in concomitanza con la cloroquina
- *Penicillamina.* La cosomministrazione di cloroquina e idrossicloroquina può aumentare il rischio sia di eventi avversi ematologici o renali associati alla penicillamina sia di reazioni cutanee

Effetto di cloroquina e/o idrossicloroquina su altri farmaci

- *Farmaci che prolungano l'intervallo QT.* Cloroquina e idrossicloroquina vanno somistrate con cautela in pazienti in terapia con questi farmaci (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi)
- *Digossina.* Cloroquina e idrossicloroquina possono aumentare la concentrazione plasmatica della digossina con conseguente aumento di tossicità
- *Neostigmina e piridostigmina.* Il loro effetto viene antagonizzato dalla cloroquina

- *Ciclosporina*. La sua concentrazione plasmatica viene aumentata da cloroquina e idrossicloroquina
- *Ampicillina*. Il suo assorbimento può essere ridotto dalla somministrazione concomitante della cloroquina, pertanto si raccomanda la somministrazione di ampicillina almeno 2 ore dopo la somministrazione di cloroquina
- Antiepilettici. La cloroquina e l'idrossicloroquina possono antagonizzare l'attività degli antiepilettici

EFFETTI INDESIDERATI²⁰⁻²²

La lista di seguito riportata fa riferimento agli effetti collaterali della cloroquina (il profilo di tossicità della idrossicloroquina è molto simile con possibili differenze nella frequenza di insorgenza degli effetti indesiderati). Per ulteriori dettagli si rimanda alle schede tecniche dei due prodotti.

Effetti indesiderati comuni

- Perdita dell'appetito
- Disturbi visivi (opacamento corneale, cecità ai colori reversibile)
- Dolori addominali e gastrointestinali, diarrea, nausea e vomito

Altri effetti meno comuni

- Disturbi del sonno
- Disturbi neurologici
- Disturbi della conduzione elettrica cardiaca (prolungamento dell'intervallo QT)
- Alterazioni ematologiche
- Reazioni allergiche e anafilattiche
- Ipoglicemia
- Disturbi uditivi
- Compromissione della funzionalità epatica
- Reazioni cutanee

Bibliografia

1. Wang M, Cao R, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-271.
2. Vincent M, Bergeron E, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;DOI:10.1186/1743-422X-2-69.
3. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-73.
4. Devaux C, Rolain J-M, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020;DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
5. Principi N, Esposito S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020; DOI:10.1016/S1473-3099(20)30296-6.]
6. Al-Kofahi M, Jacobson P, Boulware DR, et al. Finding the dose for hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19; the desperate search for effectiveness. *Clin Pharmacol Ther.* 2020. DOI:10.1002/cpt.1874.]
7. Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossicloroquina_29.04.2020.pdf/386d6ea3-c79b-6437-f457-23d33df74256
8. Yao X, Ye F, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;DOI:10.1093/cid/ciaa237.
9. Trial of treatments for COVID-19 in hospitalized adult <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948?term=NC-T04315948&draw=2&rank=1>
10. Borba M, Val F, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw open* 2020;DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
11. Mahévas M, Tran V, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with cCOVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;DOI:10.1136/bmj.m1844.
12. Rosenberg E, Dufort E, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.8630.
13. Mehra M, Desai S, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA sospende l'autorizzazione all'utilizzo di idrossicloroquina per il trattamento del COVID-19 al di fuori degli studi clinici <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-sospende-l-autorizzazione-all-utilizzo-di-idrossicloroquina-per-il-trattamento-del-covid-19-al-di-fuori-degli-studi-clinici>
15. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). COVID-19. Le motivazioni della decisione AIFA sull'uso di idrossicloroquina e cloroquina. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-le-motivazioni-della-decisione-aifa-sull-uso-di-idrossicloroquina-e-cloroquina>
16. Mehra M, Desai S, et al. Retraction: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med* DOI:10.1056/NEJMoa2007621.
17. Boulware D, Pullen M, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N*

- Engl J Med 2020;10.1056/NEJMoa2016638.
18. Gestione domiciliare della terapia precoce COVID-19. <http://www.simit.org/medias/1588-flow-chart-gestionale-terapia-domiciliare-precoce-covid-19-versione-27-marzo-2020.pdf>
 19. Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina_02.04.2020.pdf/9b4cf710-44ec-3a8e-8493-649-d96cfb106
 20. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Clorochina. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000689_008366_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
 21. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Idrossiclorochina. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
 22. British National Formulary. BMJ and Pharmaceutical Press, 2019.
 23. Katzung B. Basic and clinical pharmacology. 14th ed.; 2018.
 24. Clorochina - Farmaci e gravidanza. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/farmaco/clorochina>
 25. Idrossiclorochina - Farmaci e gravidanza. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/idrossiclorochina>

Farmaci antivirali

- Remdesivir
- Lopinavir/ritonavir
- Darunavir/cobicistat
- Favipiravir

In sintesi

Diversi antivirali sono stati proposti, in base a prove in vitro o a esperienze condotte nell'uomo su virus simili al SARS-CoV-2, per contrastare l'azione del nuovo coronavirus. Per nessuna molecola ci sono prove certe di efficacia, mentre sono ancora scarsi i dati sulla sicurezza. Sono in corso numerosi studi con questi farmaci, di cui si attendono i risultati per poter definire con certezza il beneficio clinico.

Remdesivir

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

Il remdesivir ha mostrato una certa efficacia sia *in vitro* sia in modelli animali di SARS e MERS-CoV.¹ Sul *New England Journal of Medicine* è stato riportato il caso di un paziente statunitense che è guarito in seguito al trattamento con questo farmaco.² Uno studio successivo, sempre del *New England Journal of Medicine*³ ha riportato i dati dell'uso compassionevole del remdesivir in 61 pazienti con COVID-19 con insufficienza respiratoria (57% in ventilazione meccanica, 8% trattati con l'ossigenazione extracorporea a membrana): a un follow up mediano di 18 giorni il 68% ha avuto un miglioramento nella classe di supporto d'ossigeno incluso il 57% dei soggetti in ventilazione meccanica che sono stati estubati. La mortalità è stata del 18% nei pazienti in ventilazione invasiva e del 5% in quelli senza ventilazione invasiva.

Inoltre, il Wuhan Institute of Virology ha annunciato l'ottenimento di risultati favorevoli *in vitro* tramite la somministrazione di un'associazione a base di remdesivir e cloroquina.⁴

Gli unici dati clinici disponibili sull'utilizzo del remdesivir in pazienti con COVID-19 risalgono a uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco condotto su 237 pazienti adulti ospedalizzati con una forma grave di COVID-19 e pubblicato su *Lancet*. Secondo questo studio l'uso del remdesivir non è associato a un miglioramento clinico statisticamente significativo. Tuttavia ci sarebbe una riduzione del tempo per osservare un miglioramento clinico e della durata della ventilazione meccanica invasiva nel gruppo trattato con remdesivir rispetto al gruppo placebo. Bisogna quindi aspettare che siano resi disponibili i risultati di ulteriori studi clinici per fare chiarezza circa la potenziale efficacia di remdesivir.⁵

Attualmente sono stati autorizzati dall'AIFA alcuni studi clinici in pazienti affetti da malattia COVID-19 moderata o severa (vedi [Tabella 1](#)).⁶ Inoltre, l'AIFA ha autorizzato il programma di uso compassionevole di remdesivir nei soggetti con polmonite da COVID-19 (vedi [Tabella 2](#)); tale programma è in corso in 10 centri clinici italiani.⁷

Intanto all'EMA è stata presentata l'8 giugno 2020 la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del remdesivir per il trattamento del COVID-19 (è la prima domanda per un farmaco mirato alla malattia). L'EMA ha formalmente avviato la valutazione dei benefici e dei rischi di remdesivir, che seguirà un percorso abbreviato.^{7a}

Posologia^{8,9}

Negli studi clinici attualmente in corso è prevista una terapia di 5 o 10 giorni (200 mg una volta al giorno per via endovenosa per il giorno 1, 100 mg una volta al giorno per 9 giorni successivi). Le linee guida della SIMIT Lombardia⁹ suggeriscono la somministrazione di questa posologia per remdesivir in associazione alla cloroquina (500 mg due volte al giorno) o idrossicloroquina (200 mg due volte al giorno) in pazienti ricoverati in terapia intensiva con necessità di ossigenoterapia, quadro di polmonite grave e/o sintomi respiratori gravi. La durata della terapia può variare da 5 a 20 giorni a seconda dell'evoluzione del quadro clinico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI

A oggi non vi sono indicazioni terapeutiche per remdesivir; il suo utilizzo è circoscritto a studi clinici. Originariamente è stato studiato e sviluppato per il trattamento del virus Ebola.¹⁰

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE¹¹

Remdesivir è un analogo nucleotidico che agisce da inibitore ad ampio spettro dell'RNA polimerasi. A oggi non vi sono informazioni circa il suo assorbimento, distribuzione ed eliminazione nell'uomo. Tuttavia, si conosce che il suo metabolita trifosfato possiede un'emivita di 20 ore nell'uomo.

GRAVIDANZA

Dati non disponibili.

ALLATTAMENTO

Dati non disponibili.

INSUFFICIENZA RENALE

Dati non disponibili.

INSUFFICIENZA EPATICA

Dati non disponibili.

INTERAZIONI¹²

- *Rifampicina, rifapentina, adrenalina, dobutamina, noradrenalina, vasopressina, iperico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone.* Non somministrare con remdesivir in quanto vi è un elevato rischio di riduzione della concentrazione plasmatica
- *Rifabutina, betametasone, desametazone.* Farmaci con potenziale rischio di interazione con remdesivir che richiedono stretto monitoraggio o aggiustamento del regime terapeutico

EFFETTI INDESIDERATI

Le informazioni al riguardo sono ancora scarse, nello studio del *New England Journal of Medicine* su 61 trattati con COVID-19, il 60% ha avuto effetti avversi.³ I più comuni erano:

- Aumento degli enzimi epatici
- Diarrea
- Rash
- Insufficienza renale
- Ipotensione

Tra gli altri sono segnalati:⁶

- Shock settico
- Sindrome da disfunzione multiorgano
- Fibrillazione atriale
- Ipernatriemia
- Pneumotorace
- Trombosi
- Sindrome da stress respiratorio acuto
- Ematuria
- Delirio
- Piressia

Lopinavir/ritonavir

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

Il lopinavir viene utilizzato nella terapia dell'infezione da HIV perché blocca la replicazione virale tramite l'inibizione delle proteasi 3CLpro e PL2pro.^{13,14} La proteasi 3CLpro, in particolare, sembra essere coinvolta anche nel meccanismo molecolare alla base della replicazione dei coronavirus umani, per questo si è pensato di utilizzare il farmaco nella COVID-19.^{15,16}

Studi condotti sia su modelli animali sia in pazienti hanno suggerito che la combinazione lopinavir/ritonavir possa migliorare il decorso clinico e sintomatologico di sindromi respiratorie da SARS-CoV e MERS-CoV.¹⁷⁻¹⁹ Tuttavia, uno studio controllato randomizzato in aperto condotto in Cina su 199 pazienti ospedalizzati con COVID-19 in stadio avanzato non ha rilevato alcun miglioramento del quadro clinico nei pazienti in terapia con lopinavir/ritonavir rispetto ai pazienti in terapia standard. Dall'analisi di parametri clinici secondari questo studio ha però evidenziato una leggera riduzione della mortalità (anche se statisticamente non significativa) e una tendenza verso la riduzione dei tempi di permanenza dei pazienti trattati con lopinavir/ritonavir in terapia intensiva.^{20,21}

Va precisato che questo è l'unico studio clinico pubblicato sull'efficacia di lopinavir/ritonavir per il trattamento di COVID-19. Tutti gli altri studi disponibili sono *case report* o serie di casi che hanno quindi numerose limitazioni e non possono essere presi in considerazione nella valutazione dell'efficacia della terapia antivirale, in quanto limitati a un numero molto ristretto di pazienti in trattamento con molteplici farmaci.²²

Alla luce di questi risultati e dell'attuale stato di emergenza, si è provato a somministrare questa associazione in pazienti in fasi precoci e in condizioni meno gravi di malattia.^{9,14} Ulteriori studi sono comunque necessari al fine di verificare il reale beneficio clinico associato all'impiego di questa associazione in fase precoce della malattia.

Posologia^{9,14}

Il dosaggio attualmente somministrato nei principali centri clinici e suggerito dalle linee guida della SIMIT Lombardia⁹ prevede la somministrazione per bocca di lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 volte al giorno per 5-20 giorni secondo il bisogno. Se necessario, è possibile somministrare la soluzione orale (5 ml due volte al giorno per bocca per 5-7 giorni).¹⁴ In entrambi i casi, si raccomanda l'assunzione del farmaco a stomaco pieno. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiciclorochina, né l'eventuale aggiunta di azitromicina.¹⁴

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI²³

Trattamento delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 2 anni.

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE^{23,24}

Attraverso l'inibizione delle proteasi lopinavir blocca la maturazione dell'HIV. Ne consegue la produzione di un virus immaturo e non infettivo. Il ritonavir agisce da potenziatore farmacocinetico del lopinavir in quanto esercita una forte azione inibitoria sul citocromo CYP3A responsabile del rapido metabolismo epatico di lopinavir. L'emivita effettiva media di lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è di 5-6 ore e la *clearance* orale apparente è tra 6 e 7 l/h.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO^{23,24}

- Anomalie del sistema di conduzione cardiaco
- Cardiopatie strutturali
- Pancreatiti
- Prestare attenzione in pazienti con alto rischio di patologie cardiovascolari
- Può causare un aumento di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B
- Sindrome infiammatoria da immunoriconstituzione
- Prestare particolare attenzione alle numerose interazioni con altri farmaci (vedi [Interazioni](#)) che possono causare danni fatali

GRAVIDANZA^{23,26}

Dai dati relativi a 1.000 donne in terapia con lopinavir/ritonavir durante il primo trimestre di gravidanza non emerge un aumento del rischio di malformazioni fetali. Sulla base di questi dati il rischio di malformazioni viene considerato improbabile, perciò lopinavir/ritonavir può essere usato in gravidanza se il quadro clinico lo richiede ed esclusivamente sotto forma di compresse. La soluzione orale è infatti controindicata a causa del contenuto di alcol e glicole propilenico.

ALLATTAMENTO^{23,26}

A oggi non vi sono informazioni circa l'escrezione di questo farmaco nel latte materno.

INSUFFICIENZA RENALE^{23,24}

Dal momento che la *clearance* renale di lopinavir e ritonavir è trascurabile non ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco in pazienti con insufficienza renale. È però opportuno monitorare i pazienti con insufficienza renale in trattamento con la soluzione orale a causa della potenziale tossicità renale del glicole propilenico in essa contenuto.

INSUFFICIENZA EPATICA^{23,24}

Nei pazienti con insufficienza epatica è opportuno condurre appropriati test di laboratorio prima di iniziare la terapia con lopinavir/ritonavir e deve essere eseguito uno stretto monitoraggio durante il trattamento. In caso di peggioramento dell'insufficienza epatica è necessario considerare l'interruzione o la sospensione del trattamento. La somministrazione di lopinavir/ritonavir è controindicata in pazienti con funzionalità epatica molto compromessa (inclusi i pazienti con epatite cronica C o B).

Per quanto riguarda specificamente la soluzione orale di lopinavir/ritonavir, la somministrazione è controindicata in pazienti con insufficienza epatica a causa della presenza di glicole propilenico e alcol.

INTERAZIONI^{23,24}

Sono riportate in sintesi le principali interazioni con lopinavir/ritonavir, non è una lista esaustiva. Data la complessità del profilo di sicurezza di questo farmaco si raccomanda di consultare la scheda tecnica del prodotto e di ciascun farmaco cosomministrato al fine di escludere potenziali interazioni fatali.

- *Farmaci metabolizzati dal citocromo P450 isoforma CYP3A.* In quanto inibitori del CYP3A, lopinavir e ritonavir possono causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati dal CYP3A con conseguente aumento o prolungamento dell'effetto terapeutico o delle reazioni avverse di questi ultimi. Prestare particolare attenzione alla cosomministrazione di inibitori della fosfodiesterasi PDE5 per la disfunzione erettile (sildenafil, tadalafil), medicinali che inducono un prolungamento dell'intervallo QT (chinidina, claritromicina), corticosteroidi, antiaritmici (amiodarone), antitumorali (neratinib, venetoclax), antistaminici, antipsicotici (pimozide, quetiapina). Per la lista completa dei farmaci appartenenti a questo gruppo con possibili interazioni con lopinavir/ritonavir si rimanda alla scheda tecnica del prodotto
- *Farmaci che inducono il citocromo P450 isoforma CYP3A.* Questi farmaci, tra cui la rifampicina, accelerano il metabolismo di lopinavir/ritonavir con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche
- *Farmaci metabolizzati dal citocromo P450 (CYP2C9 e CYP2C19) e dalla glucuronidazione.* La cosomministrazione di lopinavir/ritonavir può risultare in concentrazioni plasmatiche diminuite con ridotta efficacia di questi farmaci (fenitoina)

EFFETTI INDESIDERATI^{23,24}**Molto comuni**

- Infezione delle vie respiratorie superiori
- Diarrea
- Nausea

Comuni

- Infezione delle basse vie aeree e della cute
- Anemia, leucopenia, neutropenia
- Linfadenopatia
- Reazioni di ipersensibilità
- Disturbi del metabolismo del glucosio
- Ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia

- Calo di peso e riduzione dell'appetito
- Ansia, cefalea, neuropatia, vertigini, insonnia
- Ipertensione
- Pancreatite
- Vomito, malattia da reflusso gastroesofageo, gastroenterite, colite, dolore e distensione addominale, dispepsia, emorroidi, flatulenza
- Epatite e incremento delle transaminasi
- Eruzioni cutanee
- Sudorazioni notturne;
- Prurito
- Dolore muscoloscheletrico (mialgie, artralgie e dolore dorsale), patologie muscolari
- Disfunzione erettile
- Disturbi mestruali
- Astenia

Altri effetti

- Sindrome infiammatoria da immunoriconoscimento
- Disturbi neurologici
- Patologie cardiocircolatorie
- Nefrite
- Ulcere gastrointestinali

Darunavir/cobicistat

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

Analogamente al lopinavir, il darunavir inibisce la proteasi 3CLpro, potenzialmente coinvolta nel meccanismo molecolare alla base della replicazione dei coronavirus.²⁷ Nonostante le prove per giustificare l'utilizzo di darunavir/cobicistat nell'emergenza COVID-19 siano molto limitate, la similarità del suo meccanismo d'azione con quello di lopinavir/ritonavir e la sua maggiore tollerabilità intestinale ne supportano la somministrazione nell'attuale situazione di emergenza sanitaria. In particolare, il suo uso terapeutico può essere considerato in alternativa a lopinavir/ritonavir quando questa associazione non sia tollerata per diarrea o in caso di carenza di lopinavir/ritonavir a causa dell'aumento di prescrizioni.⁹ Attualmente, è in corso uno studio di fase 3 mirato alla valutazione dell'efficacia e sicurezza di darunavir/cobicistat nel trattamento della polmonite da COVID-19.²⁸

Posologia^{9,29}

La dose di darunavir/cobicistat attualmente raccomandata è 800/150 mg compresse una volta al giorno da assumere a stomaco pieno per una durata del trattamento ideale di almeno 5-7 giorni, da definire secondo l'evoluzione clinica del paziente. In alternativa, le linee guida terapeutiche proposte dalla SIMIT Lombardia⁷ ritengono ragionevole somministrare darunavir 800 mg al giorno più ritonavir 100 mg al giorno.

Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina in quanto a oggi il rapporto rischio/beneficio di tali associazioni non è chiaro e non vi sono prove di sicurezza.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI³⁰

Trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) in adulti e adolescenti (età ≥12 anni, peso ≥40 kg).

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE^{24,30}

Darunavir è un inibitore della proteasi dell'HIV1 e, in tal modo, previene la formazione di particelle virali mature infettive. Cobicistat è, invece, un inibitore selettivo non reattivo dei citocromi P450 della sottofamiglia CYP3A, responsabili del metabolismo di darunavir. Tramite l'inibizione dei CYP3A, cobicistat agisce da po-

tenziatore farmacocinetico di darunavir aumentandone la concentrazione plasmatica. Cobicistat non ha alcuna azione antivirale.

L'emivita di eliminazione terminale è di circa 15 ore per darunavir e 3-4 ore per cobicistat.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO^{24,30}

- Prestare cautela in pazienti con allergia ai sulfamidici (darunavir contiene una porzione sulfonamidica)
- Può causare un aumento di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B
- Epatotossicità
- Prestare cautela in pazienti infetti dal virus dell'epatite B o C
- Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
- Prestare particolare attenzione alle numerose interazioni con altri farmaci che possono causare danni fatali
- Da non usare in concomitanza con regimi terapeutici contenenti ritonavir o cobicistat o in combinazione con un altro antiretrovirale che richieda un potenziamento farmacologico

GRAVIDANZA^{24,30,31}

L'associazione non va usata in gravidanza perché la somministrazione di darunavir/cobicistat porta a concentrazioni di darunavir non adeguate, con conseguente rischio di ridotta efficacia o fallimento della terapia.

ALLATTAMENTO^{24,30,31}

L'allattamento al seno durante la terapia con darunavir/cobicistat è controindicato. A oggi non vi sono dati umani circa l'escrezione di darunavir o cobicistat nel latte materno. Studi condotti su ratti hanno però evidenziato il passaggio di elevate quantità di cobicistat nel latte con conseguente rischio di reazioni avverse nel lattante.

INSUFFICIENZA RENALE^{24,30,32}

È stato dimostrato che cobicistat riduce la *clearance* della creatinina, per cui l'utilizzo di tale farmaco è controindicato in pazienti con *clearance* della creatinina <70 ml/min.

INSUFFICIENZA EPATICA^{24,30,32}

Se la compromissione epatica è di entità lieve o moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose di darunavir/cobicistat. Questa associazione va invece evitata nei pazienti con compromissione epatica grave a causa di un aumentato rischio di esposizione a questi due farmaci.

INTERAZIONI^{24,30}

Sono qui di seguito riportate in sintesi le principali interazioni farmacologiche di darunavir/cobicistat ma non si tratta di una lista esaustiva. Data la complessità del profilo di sicurezza di questo farmaco si raccomanda di consultare la scheda tecnica del prodotto e di ciascun farmaco cosomministrato al fine di escludere potenziali interazioni fatali.

- *Farmaci metabolizzati dal citocromo P450 isoforma CYP3A.* Trattandosi di inibitori del CYP3A, sia darunavir sia cobicistat possono causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci il cui metabolismo dipende da questa isoforma citocromica. Per la lista completa dei farmaci appartenenti a questo gruppo con possibili interazioni con darunavir/cobicistat si rimanda alla scheda tecnica del prodotto
- *Farmaci che inducono il citocromo P450 isoforma CYP3A.* Questi farmaci (per esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale) accelerano il metabolismo di darunavir/cobicistat con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche
- *Farmaci che inibiscono il citocromo P450 isoforma CYP3A.* Questi farmaci (per esempio azoli antifungini) inibiscono il metabolismo di darunavir/cobicistat con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche.

EFFETTI INDESIDERATI^{24,30}

Poiché si tratta dell'associazione di due diversi principi attivi, ci si può aspettare l'insorgenza di reazioni avverse associate ai singoli componenti.

Molto comuni

- Cefalea
- Diarrea
- Nausea
- Eruzioni cutanee

Comuni

- Ipersensibilità
- Anoressia
- Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia
- Incubi
- Vomito, dolore e/o distensione addominale, dispepsia, flatulenza
- Aumento degli enzimi epatici
- Prurito
- Mialgia
- Affaticamento, astenia
- Aumento della creatininemia

Altri effetti

- Sindrome infiammatoria da immunoripressione
- Diabete mellito
- Dislipidemia, iperlipidemia
- Iperglicemia
- Pancreatite acuta, aumento degli enzimi pancreatici
- Epatite ed epatite citolitica
- Sindrome di Stevens-Johnson
- Angioedema
- Orticaria
- Osteonecrosi
- Ginecomastia
- Rabbdomiolisi

Favipiravir

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

L'impiego di questo farmaco nell'emergenza COVID-19 si basa su risultati preliminari di uno studio clinico cinese controllato in aperto non randomizzato su 80 pazienti positivi al SARS-CoV-2. Secondo questi dati, favipiravir ha mostrato un'attività antivirale più potente e un miglior profilo di tollerabilità di lopinavir/ritonavir.³³ Tali risultati vanno però interpretati con cautela a causa dei limiti metodologici dello studio (in aperto e non randomizzato). Inoltre, questo studio ha escluso i pazienti con un quadro clinico più grave, pertanto non si possono trarre conclusioni riguardanti l'uso del farmaco nei pazienti più gravi. Il razionale di impiego si basa sul suo meccanismo d'azione: tramite il blocco dell'RNA polimerasi e tramite l'induzione di mutazioni genetiche a livello dell'RNA, il favipiravir potrebbe bloccare la replicazione del genoma virale e indurre la formazione di particelle virali incomplete e non vitali.³⁴

Posologia³⁵

Nello studio attualmente in corso in Italia all'ospedale Sacco di Milano in pazienti COVID-19 con malattia moderata (100 arruolati randomizzati al farmaco o al placebo) è stato adottato un regime posologico di due somministrazioni giornaliere di 1.800 mg il primo giorno di terapia, seguite da tre dosi giornaliere di 600 mg dal secondo giorno in poi per una durata massima della terapia di 14 giorni. In caso di tossicità epatica è prevista una riduzione del dosaggio (da 600 mg tre volte al giorno a 600 mg due volte al giorno).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI³⁶

Non vi sono indicazioni terapeutiche approvate per questo farmaco in Italia. È attualmente commercializzato in Giappone per il trattamento dell'influenza causata da ceppi virali nuovi o riemergenti resistenti alle terapie antivirali convenzionali.

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE³⁷

Favipiravir è un inibitore dell'RNA polimerasi RNA-dipendente di nuova generazione. Da un punto di vista strutturale si tratta di un analogo dell'acido nucleico purinico. È un profarmaco ed esercita la sua attività antivirale tramite il suo metabolita favipiravir ribofuranosil-5'-trifosfato. Il farmaco viene principalmente metabolizzato dall'aldeide ossidasi di cui ne è anche inibitore, per cui è necessaria la somministrazione di una dose iniziale di carico al fine di raggiungere livelli plasmatici adeguati. La sua eliminazione avviene per via renale e la sua emivita di eliminazione è stimata tra 2 e 5,5 ore.³⁸

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO^{36,39}

- Prestare particolare attenzione alle eventuali interazioni con altri farmaci
- Prestare particolare attenzione all'eventuale comparsa di comportamenti anomali nei pazienti in terapia con favipiravir (vagabondaggio e movimenti improvvisi)

GRAVIDANZA³⁶

L'utilizzo di favipiravir in gravidanza va evitato in quanto teratogeno.

ALLATTAMENTO³⁶

Non vi sono dati disponibili in quanto gli studi clinici effettuati non prevedevano il reclutamento di donne in fase di allattamento.

INSUFFICIENZA RENALE³⁶

Non vi sono dati sufficienti circa il profilo farmacocinetico e di sicurezza di favipiravir in pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda di agire con cautela in questi pazienti.

INSUFFICIENZA EPATICA³⁶

A oggi non vi sono dati certi circa il profilo farmacocinetico di questo farmaco in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Pertanto non va escluso un possibile aumento delle concentrazioni di favipiravir in questi pazienti ed è opportuno quindi agire con cautela.

INTERAZIONI¹²

- *Farmaci metabolizzati dal CYP2C8.* Favipiravir potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci (per esempio paracetamolo) in quanto inibitore del CYP2C8
- *Teofillina, aminofillina.* La cosomministrazione di teofillina può comportare un aumento delle concentrazioni di favipiravir
- *Pirazinamide, repaglinide, famciclovir, pioglitazone, rosiglitazone, treprostinil.* Favipiravir potrebbe causare un aumento delle concentrazioni ematiche di questi farmaci

EFFETTI INDESIDERATI^{36,39,40}

- Diarrea
- Dolori addominali
- Anomalie ematologiche
- Cefalea
- Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido urico e transaminasi epatiche
- Reazioni allergiche cutanee

Bibliografia

1. Sheahan T, Sims A, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020;DOI:10.1038/s41467-019-13940-6.
2. Holshue M, DeBolt C, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020;382:929-936.

3. Grein G, Ohmagari N, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2007016.
4. Wang M, Cao R, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-271.
5. Wang Y, Zhang D, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
6. Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/-/azioni-intraprese-per-favorire-la-ricerca-e-l-accesso-ai-nuovi-farmaci-per-il-trattamento-del-covid-19>
7. COVID-19 - AIFA autorizza programma di uso compassionevole con remdesivir. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-aifa-autorizza-programma-di-uso-compassionevole-con-remdesivir>
8. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734TM) in participants with severe coronavirus disease (COVID-19). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899?cond=COVID&cntry=IT&draw=2&rank=24>
9. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19 Versione 2.0, 13 marzo 2020. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). Sezione Regione Lombardia. <http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>
10. Warren T, Jordan R, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016;531:381-385.
11. Remdesivir - DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>
12. The Liverpool Drug Interaction Group. COVID-19 interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
13. Cvetkovic RS Goa K. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003;63:769-802.
14. Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/lopinavir_ritonavir_02.04.2020.pdf/64b8cf03-acf1-e9fa-80fa-c6d3ecba5f7d
15. Barrila J, Bacha U, et al. Long-range cooperative interactions modulate dimerization in SARS 3CL pro. *Biochemistry*. 2006;45:14908-14916.
16. Kim Y, Liu H, et al. Reversal of the progression of fatal coronavirus infection in cats by a broad-spectrum coronavirus protease inhibitor. *PLoS Pathog* 2016;DOI:10.1371/journal.ppat.1005531.
17. Chu C, Cheng V, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
18. Chan JF-W, Yao Y, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015;212:1904-13.
19. Kim U, Won E, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21:455-9.
20. Cao B, Wang Y, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/nejmoa2001282.
21. Stower H. Lopinavir-ritonavir in severe COVID-19. *Nat Med* 2020;DOI:10.1038/s41591-020-0849-9.
22. Yousefifard M, Zali A, et al. Antiviral therapy in management of COVID-19: a systematic review on current evidence. *Arch Acad Emerg Med* 2020;DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
23. Kaletra - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004726_035187_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
24. British National Formulary. BMJ and Pharmaceutical Press, 2019.
25. Lopinavir - Farmaci e gravidanza. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/lopinavir>
26. Ritonavir - Farmaci e gravidanza. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/ritonavir>
27. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nat Biotechnol* 2020;DOI:10.1038/d41587-020-00003-1.
28. Efficacy and safety of darunavir and cobicistat for treatment of COVID-19. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274>
29. Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID 19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/darunavir_cobicistat_01.04.2020.pdf/34c4938d-5b25-e39c-abb3-b42e3c874e1b
30. Rezolsta - Darunavir/cobicistat - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001306_043776_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
31. Darunavir - Farmaci e gravidanza. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/darunavir>
32. Tybost - Cobicistat - 27. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004796_043032_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
33. Cai Q, Yang M, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19. An open-label control study. *Engineering*. 2020;DOI:10.1016/j.eng.2020.03.007.
34. Furuta Y, Takahashi K, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:981-6.
35. Clinical study to evaluate the performance and safety of favipiravir in COVID-19. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336904>
36. Report on the deliberation results. Avigan tablet 200 mg - PMDA. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
37. Favipiravir - DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12466>
38. Madelain V, Nguyen T, et al. Ebola virus infection. Review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:907-23.
39. Favipiravir - SIF. https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link/1/Scheda_Informativa_Favipiravir_2.pdf
40. CHMP. Assessment report for Article-5(3) procedure. Medicinal products under development for treatment of Ebola; 2016. www.ema.europa.eu/contact

Aggiornamento di giugno 2020

7a. European Medicines Agency. EMA receives application for conditional authorisation of first COVID-19 treatment in the EU <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-authorisation-first-covid-19-treatment-eu>

Anticorpi monoclonali

- Tocilizumab
- Sarilumab
- Emapalumab + anakinra

In sintesi

Risposta infiammatoria e risposta immunitaria sono molto attive in corso di infezione da SARS-CoV-2 per questo si è ipotizzata l'azione favorevole degli anticorpi monoclonali che hanno un bersaglio specifico in alcune citochine della cascata infiammatoria, come l'interleuchina 6, l'interferone gamma o l'interleuchina 1. Sono in corso studi controllati per valutare efficacia e sicurezza di questi farmaci.

Tocilizumab

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

È stato dimostrato che i pazienti con infezione da COVID-19 che richiedono di essere ricoverati in terapia intensiva hanno un alterato assetto citochinico con elevati livelli di varie interleuchine, tra cui l'interleuchina 6 (IL-6). L'IL-6 è uno dei mediatori della risposta infiammatoria a livello degli alveoli polmonari che consegue alla risposta immunitaria contro il virus. Tale risposta immunitaria, insieme alla risposta infiammatoria che ne consegue, causano un danno significativo al parenchima polmonare riducendo notevolmente la funzionalità respiratoria e rendendo necessario il ricovero in terapia intensiva.^{1,2}

Il tocilizumab blocca il recettore dell'IL-6 e potrebbe pertanto essere utile nel trattamento di COVID-19. Uno studio condotto da alcuni ricercatori cinesi su 21 pazienti con polmonite grave da COVID-19 ha rilevato risultati positivi in seguito alla terapia con tocilizumab (riduzione della richiesta di ossigeno, miglioramento o risoluzione delle lesioni polmonari, normalizzazione della conta linfocitaria e dimissione ospedaliera).³ Tuttavia, sono stati resi noti due casi in cui, nonostante l'utilizzo di tocilizumab, la sindrome da rilascio di citochine nei pazienti COVID-19 è evoluta nella linfocitopenia emofagocitica mettendo in discussione la sicurezza e l'efficacia del tocilizumab.⁴

Attualmente sono in corso diversi studi clinici nel mondo; la posologia e le modalità di utilizzo di tale farmaco sono ancora in fase di studio.⁵

In Italia, l'AIFA ha approvato 3 studi centrati su questo farmaco nei pazienti con COVID-19 (vedi [Tabella 1](#))

Posologia⁶

Lo schema terapeutico proposto consiste di 3 infusioni al dosaggio di 8 mg/kg di peso corporeo (dose massima per infusione 800 mg). La seconda infusione va somministrata a distanza di 8-12 ore dalla prima e, in caso di risposta parziale o incompleta, si può procedere alla somministrazione di una terza dose a distanza di 16-24 ore dalla prima. Il trattamento va accompagnato dalla somministrazione di un farmaco antivirale (lopinavir/ritonavir o remdesivir) e/o steroideo (desametasone).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI⁷

Artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti; artrite idiopatica giovanile sistemica attiva; poliartrite idiopatica giovanile; sindrome da rilascio di citochine indotta dai linfociti CAR-T in pazienti adulti e pediatrici.

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE^{7,8}

Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante appartenente alla sottoclasse delle immunoglobuline G₁ (IgG₁). Esso si lega in modo specifico ai recettori dell'interleuchina 6 sia solubili sia di membrana. L'IL-6 è coinvolta nella patogenesi di varie malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie. Il farmaco ha un'emivita di eliminazione di circa 6 giorni dopo una singola somministrazione e di 11-13 giorni dopo la somministrazione di dosi multiple. La sua eliminazione non avviene né per via renale né per via epatica.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO^{7,8}

- Può causare infezioni gravi, talvolta fatali
- Potenziale interazione farmacologica con cloroquina e idrossicloroquina⁹
- Controindicato in pazienti con un'infezione da tubercolosi latente
- Controindicato in pazienti affetti da epatite B in quanto può causare una riattivazione virale
- Da usare con cautela in pazienti con diverticolite o ulcere intestinali
- Compromissione epatica e aumento delle transaminasi epatiche (monitoraggio transaminasi epatiche richiesto)
- Anomalie ematologiche (da monitorare la conta di neutrofili e piastrine)
- Prestare attenzione all'insorgenza di disturbi neurologici (monitorare eventuali disturbi da demielinizzazione centrale)
- Neoplasie
- Aumentato rischio cardiovascolare
- Controindicato in concomitanza con vaccini vivi e vivi attenuati
- È opportuno tenere sotto controllo il profilo lipidico

GRAVIDANZA^{7,8,10}

L'utilizzo del tocilizumab non è indicato in gravidanza, se non strettamente necessario. A oggi, non vi sono né dati circa il passaggio transplacentare del farmaco né studi in letteratura riguardanti gli effetti dell'uso materno in gravidanza. Studi preclinici su animali da laboratorio hanno evidenziato un aumento di aborto spontaneo e morte embrionofetale in seguito all'assunzione in gravidanza. Al contrario, non è stato evidenziato un aumento di anomalie congenite.

ALLATTAMENTO^{7,8,10}

Attualmente non sono disponibili dati riguardanti l'uso del tocilizumab durante l'allattamento e la sua escrezione nel latte materno non è nota. È perciò opportuno fare un'attenta valutazione dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la mamma al fine di decidere se è opportuno interrompere o continuare l'allattamento e/o la terapia.

INSUFFICIENZA RENALE^{7,8}

Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è necessario apportare alcuna correzione del dosaggio. Al momento non vi sono dati disponibili sull'uso del farmaco in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave. Tuttavia, si ritiene necessario monitorare attentamente la funzionalità renale durante la terapia con tocilizumab.

INSUFFICIENZA EPATICA^{7,8}

È opportuno agire con cautela perché il farmaco non è ancora stato studiato in pazienti con compromissione epatica e non si hanno dati a disposizione circa la sua sicurezza in questi pazienti.

INTERAZIONI^{7,8}

Data la complessità del profilo di sicurezza di questo farmaco si raccomanda di consultare la scheda tecnica del prodotto e di ciascun farmaco cosomministrato al fine di escludere potenziali interazioni fatali.

- *Farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP450, 3A4, 1A2, 2C19.* Il tocilizumab potrebbe ridurre l'effetto terapeutico di farmaci metabolizzati da questi enzimi tra cui corticosteroidi, statine, bloccanti dei canali del calcio, teofillina, warfarin, fenprocumone, ciclosporina, antiepilettici e benzodiazepine

EFFETTI INDESIDERATI^{7,8}***Molto comuni***

- Infezioni delle vie aeree superiori
- Ipercolesterolemia

Comuni

- Cellulite
- Polmonite
- Herpes simplex orale

- Herpes zoster
- Dolore addominale
- Ulcerazioni orali
- Gastrite
- Rash
- Prurito
- Orticaria
- Cefalea e capogiri
- Aumento delle transaminasi epatiche e della bilirubina totale
- Aumento di peso corporeo
- Ipertensione,
- Leucopenia
- Neutropenia
- Ipofibrinogenemia
- Edema periferico
- Reazioni di ipersensibilità
- C congiuntivite
- Tosse
- Dispnea

Altri effetti

- Diverticolite
- Somatite
- Ulcera gastrica
- Ipertrigliceridemia
- Litiasi renale
- Ipotiroidismo

Sarilumab

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

Come detto, vi sono prove preliminari che l'interleuchina 6 (IL-6) abbia un ruolo chiave nell'insorgenza della risposta infiammatoria acuta alla base del danno al parenchima polmonare e delle crisi respiratorie causate dal virus COVID-19. Si ipotizza che il sarilumab, legandosi selettivamente al recettore dell'IL-6, bloccando la cascata del segnale da essa mediata possa ridurre la risposta infiammatoria associata all'infezione da COVID-19, apportando un miglioramento del quadro polmonare.^{11,12} Sulla base di tali ipotesi, l'AIFA ha autorizzato la sperimentazione clinica con sarilumab per COVID-19 (vedi [Tabella 1](#)).

Posologia¹³

Lo schema terapeutico proposto consiste in un'infusione di sarilumab 200 mg (una siringa preriempita da 200 mg mescolata con 100 ml di soluzione di NaCl allo 0,9%) o 400 mg per via endovenosa (due siringhe preriempite da 200 mg mescolate con 100 ml di soluzione di NaCl allo 0,9%).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI¹⁴

Artrite reumatoide da moderata a grave in pazienti adulti.

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE^{8,14}

Il sarilumab è un anticorpo monoclonale umano appartenente alla classe delle IgG1 con selettività per i recettori dell'interleuchina 6 sia solubili sia di membrana. Ha un'emivita iniziale di 8-10 giorni e un'emivita effettiva allo stato stazionario di 21 giorni. Analogamente agli altri anticorpi monoclonali, non viene eliminato per via renale o epatica.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO^{8,14}

- Neutropenia
- Controindicato in pazienti con infezioni gravi (inclusa la tubercolosi)
- Riduzione della conta di neutrofili e piastrine (monitoraggio richiesto; controindicato in pazienti con una conta piastrinica <150.000/mm³)
- Riattivazione virale (riattivazione di herpes zoster ed epatite B)
- Perforazione gastrointestinale (da utilizzare con cautela in pazienti con anamnesi di ulcerazione intestinale o diverticolite)
- Neoplasie
- Aumento del rischio cardiovascolare
- Controindicato in concomitanza con vaccini vivi e vivi attenuati
- Compromissione epatica (raccomandato il monitoraggio delle transaminasi epatiche)
- Si raccomanda di tenere sotto controllo il profilo lipidico

GRAVIDANZA^{8,14}

Non vi sono abbastanza informazioni riguardanti l'uso del sarilumab in donne in gravidanza. Studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità embrio-fetale. In ogni caso, l'uso del farmaco è controindicato in gravidanza, salvo casi di stretta necessità.

ALLATTAMENTO^{8,14}

Non vi sono dati disponibili circa il passaggio del sarilumab nel latte materno o l'eventuale assorbimento per via sistemica da parte del lattante dopo l'ingestione. Appartenendo alla classe delle IgG1, normalmente secrete nel latte umano, è opportuno procedere con cautela, fare un'attenta analisi rischio-beneficio sia per la mamma sia per il neonato e valutare se interrompere l'allattamento del neonato con latte materno o interrompere la terapia.

INSUFFICIENZA RENALE^{8,14}

Non è necessaria alcuna correzione posologica nei pazienti con danno renale lieve o moderato. Non ci sono studi circa l'uso del sarilumab in pazienti con insufficienza renale grave.

INSUFFICIENZA EPATICA^{8,14}

La sicurezza e l'efficacia del sarilumab non sono state studiate in pazienti con insufficienza epatica, inclusi i pazienti positivi al virus dell'epatite B (HBV) o dell'epatite C (HCV).

INTERAZIONI^{8,14}

Data la complessità del profilo di sicurezza di questo farmaco si raccomanda di consultare la scheda tecnica del prodotto e di ciascun farmaco cosomministrato al fine di escludere potenziali interazioni fatali.

- *Farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP450, 3A4, 1A2, 2C19.* Analogamente al tocilizumab, il sarilumab potrebbe ridurre l'effetto terapeutico di farmaci metabolizzati da questi enzimi tra cui corticosteroidi, statine, teofillina, warfarin e contraccettivi orali.

EFFETTI INDESIDERATI^{8,14}**Molto comuni**

- Neutropenia

Comuni

- Infezioni del tratto respiratorio superiore
- Infezioni delle vie urinarie
- Rinofaringite
- Herpes orale
- Trombocitopenia
- Ipercolesterolemia
- Ipertrigliceridemia
- Aumento delle transaminasi epatiche
- Eritema e prurito nel sito di iniezione

Emapalumab + anakinra

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

Dai dati attualmente disponibili risulta che la tempesta citochinica scatenata dalla reazione immunitaria al virus sia responsabile dell'insorgenza di una risposta infiammatoria grave. Quest'ultima sembra essere uno dei maggiori fattori prognostici negativi in pazienti affetti da COVID-19.¹² Da qui l'interesse a studiare l'associazione di un anticorpo monoclonale diretto contro l'interferone gamma, come l'emapalumab, e di un antagonista dell'interleuchina, come l'anakinra. Nello specifico, l'AIFA ha autorizzato uno studio clinico multicentrico volto a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione anakinra + emapalumab nel ridurre le complicanze polmonari causate da COVID-19 rispetto alla terapia standard (vedi [Tabella 1](#)).^{15,16}

Posologia¹⁶

Gli studi clinici attualmente in corso propongono il seguente schema posologico:

- emapalumab: dose iniziale di 6 mg/kg (giorno 1) per infusione endovenosa seguita dalla somministrazione di una dose di 3 mg/kg in corrispondenza dei giorni 4, 7, 10, 13;
- anakinra: somministrazione per infusione endovenosa in dosi di 100 mg ogni 6 ore per 15 giorni.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI^{17,18}

Emapalumab: trattamento della sindrome emofagocitica.

Anakinra: artrite reumatoide; sindromi periodiche associate alla criopirina; malattia di Still.

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE^{8,17,18}

Emapalumab

È un anticorpo monoclonale diretto contro l'IFN γ appartenente alla classe delle immunoglobuline 1 (IgG1). L'emapalumab blocca l'attività dell'IFN γ con conseguente riduzione delle chemochine da esso indotte. La sua emivita di eliminazione è di circa 22 giorni in soggetti sani.

Anakinra

Trattandosi di una forma ricombinante dell'antagonista glicosilato del recettore dell'interleuchina-1 (IL-1Ra), l'anakinra inibisce gli effetti proinfiammatori dell'IL-1, compresa l'induzione di ossido nitrico e di prostaglandina E2 e/o la produzione di collagenasi da parte di cellule sinoviali, fibroblasti e condrociti. Ha un'emivita di eliminazione di circa 4-6 ore.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO^{8,17,18}

Emapalumab

- Tubercolosi
- Può aumentare il rischio di infezioni (da evitare la cosomministrazione con vaccini vivi)
- Infezioni da Herpes zoster, tubercolosi, *Pneumocystis jirovecii* e infezioni fungine (valutare profilassi)
- Si raccomanda di cosomministrare desametasone
- Reazioni nel sito di infusione

Anakinra

- Ipersensibilità al principio attivo o eccipienti
- Eventi epatici (monitorare gli enzimi epatici nei pazienti con disfunzione epatica)
- Infezioni gravi (da evitare la cosomministrazione con vaccini vivi)
- Neutropenia
- Immunosoppressione
- Prestare attenzione nei pazienti con neoplasie preesistenti
- Usare con cautela in pazienti anziani (maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana)

GRAVIDANZA^{8,17-19}

Emapalumab

Non vi sono dati disponibili circa l'uso dell'emapalumab in gravidanza. Studi in vivo ne hanno dimostrato il passaggio placentare senza tossicità fetale.

Anakinra

A scopo precauzionale, si raccomanda di evitare l'uso dell'anakinra in gravidanza in quanto non vi sono dati in letteratura circa l'uso materno nel periodo gestazionale.

A oggi, sono stati segnalati pochi casi di nascite di bambini esposti ad anakinra durante la gravidanza; in tali casi non sono state osservate malformazioni congenite. Studi preclinici in vivo ne hanno dimostrato la capacità di superare la barriera placentare ma non hanno segnalato un aumento di anomalie congenite nei nati esposti.

ALLATTAMENTO ^{8,17-19}**Emapalumab**

Non è noto se l'emapalumab sia escreto nel latte materno, pertanto il rischio per i lattanti non può essere escluso. Si raccomanda di valutare attentamente il rapporto rischio-beneficio per la mamma e per il neonato.

Anakinra

Non è noto se l'anakinra sia escreto nel latte materno, pertanto il rischio per i lattanti non può essere escluso. A scopo precauzionale si raccomanda di interrompere l'allattamento durante il trattamento con l'anakinra.

INSUFFICIENZA RENALE ^{8,17-18}**Emapalumab**

Non sono state evidenziate differenze significative nella farmacocinetica di emapalumab nei pazienti con insufficienza renale da lieve a grave.

Anakinra

L'eliminazione dell'anakinra avviene per via renale. Pertanto, la sua eliminazione risulta ridotta in caso di insufficienza renale. Non sono richiesti aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale lieve. In caso di insufficienza renale moderata è opportuno agire con cautela, mentre si raccomanda una somministrazione della dose prescritta a giorni alterni nei pazienti con un'insufficienza renale grave.

INSUFFICIENZA EPATICA ^{8,17-18}**Emapalumab**

Non sono state rilevate differenze significative nella farmacocinetica di emapalumab nei pazienti con insufficienza epatica.

Anakinra

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con una compromissione epatica lieve. Utilizzare con cautela in caso di compromissione epatica grave e prendere in considerazione un monitoraggio di routine degli enzimi epatici nel primo mese di trattamento.

INTERAZIONI ^{8,17-18}**Emapalumab e anakinra**

- *Farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP450.* Bloccando gli effetti delle citochine (IFN-γ e IL-1 rispettivamente) si suppone che l'emapalumab e l'anakinra siano in grado di ripristinare l'attività del CYP450 altrimenti soppressa da alti livelli citochinici. Tuttavia, è necessario prestare attenzione alla cosomministrazione di substrati del CYP450 a basso indice terapeutico (per esempio warfarin e fenitoina). Si raccomanda quindi di monitorare l'effetto terapeutico e la concentrazione di tali farmaci ed eventualmente apportare un aggiustamento posologico.

Anakinra

- *Antagonisti del TNF-alfa.* L'uso concomitante di anakinra con antagonisti del TNF-alfa, come etanercept, può aumentare il rischio di infezioni e neutropenia.

EFFETTI INDESIDERATI ^{8,17-18}**Emapalumab****Molto comuni**

- Infezioni
- Ipertensione
- Reazioni nel sito di infusione
- Febbre

- Ipokaliemia
- Stitichezza
- Rash
- Dolore addominale
- Infezioni da citomegalovirus
- Diarrea
- Linfocitosi
- Tosse
- Irritabilità
- Tachicardia
- Tachipnea

Comuni

- Vomito
- Insufficienza renale acuta
- Astenia
- Bradicardia
- Dispnea
- Emorragia gastrointestinale
- Epistassi
- Edema periferico

Anakinra

Molto comuni

- Cefalea
- Reazione nel sito di iniezione
- Aumento della colesterolemia

Comuni

- Infezioni gravi
- Neutropenia
- Trombocitopenia

Altri effetti

- Reazioni allergiche (incluso shock anafilattico)
- Angioedema
- Orticaria e prurito
- Aumento degli enzimi epatici
- Eruzione cutanee
- Epatite non infettiva
- Neoplasie maligne

Bibliografia

1. Huang C, Wang Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
2. Conti P, Ronconi G, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents 2020;DOI:10.23812/CONTI-E
3. Xu X, Han M, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv:202003.00026v1.
4. Radbel J, Narayanan N, et al. Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: a cautionary case report. Chest 2020;DOI:10.1016/j.chest.2020.04.024.
5. Zhang S, Li L, et al. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Clin Drug Investig. April 2020;DOI:10.1007/s40261-020-00917-3.
6. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19 Versione 2.0, 13 marzo 2020. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). Sezione Regione Lombardia. <http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>
7. RoAcetemra - Tocilizumab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_it.pdf
8. British National Formulary. BMJ and Pharmaceutical Press, 2019.
9. The Liverpool Drug Interaction Group. COVID-19 Interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
10. Tocilizumab - Farmaci e gravidanza. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/tocilizumab>
11. Mehta P, McAuley D, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033-4.

12. Zhang W, Zhao Y, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. Clin Immunol 2020;DOI:10.1016/j.clim.2020.108393.
13. Sarilumab - SIF. https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link/9/Scheda_Informativa_Sarilumab.pdf
14. Kevzara - Sarilumab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_it.pdf
15. Dinarello C, Simon A, et al. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov 2012;11:633-52.
16. Efficacy and safety of emapalumab and anakinra in reducing hyperinflammation and respiratory distress in patients with COVID-19 infection. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324021?cond=COVID&cntry=IT&draw=2&rank=20>
17. Gamifant - emapalumab - label. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761107lbl.pdf
18. Kineret - Anakinra - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/ser-vlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003298_035607_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
19. Anakinra - Farmaci e gravidanza. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/anakinra>

Plasma

In sintesi

Basandosi sull'esperienza positiva con precedenti coronavirus (quelli della SARS e della MERS) si sta provando a utilizzare il plasma dei soggetti convalescenti o guariti da COVID-19 per contrastare l'azione di SARS-CoV-2. Sono in corso studi per valutarne la reale efficacia.

IMPIEGO DI PLASMA PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

L'immunoterapia passiva consiste nell'utilizzo di plasma di soggetti guariti o in fase di convalescenza precedentemente infetti da un determinato virus per il trattamento di pazienti con la stessa infezione virale. Questa strategia è consigliata dell'OMS in caso di nuovi virus emergenti per i quali non esistano vaccini o terapie antivirali ed è stata precedentemente messa in atto per il trattamento della SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) e per la MERS (Middle East Respiratory Syndrome) con risultati di efficacia incoraggianti.¹⁻³

Il plasma di pazienti guariti da COVID-19 contiene anticorpi che potrebbero attaccare e neutralizzare il virus. Sulla base di questo rationale, il plasma di individui che hanno superato la fase acuta di COVID-19 è stato utilizzato per trattare alcuni pazienti del focolaio cinese con buoni risultati (aumentata eliminazione del virus e miglioramento dei sintomi).^{4,5} Va comunque considerato che questi studi non sono privi di limitazioni come il piccolo numero di pazienti analizzati e la mancanza di un controllo.

Sulla base di questi risultati positivi, la FDA ha comunque autorizzato l'impiego di plasma nei pazienti COVID-19 in condizioni critiche;⁶ questa strategia di trattamento è attualmente in sperimentazione anche in Italia.

L'impiego di plasma derivante da pazienti COVID-19 convalescenti deve soddisfare alcune necessità tra cui la disponibilità di donatori e di protocolli adeguati per garantire la massima sicurezza ed efficacia. Vi sono inoltre moltissimi aspetti che vanno chiariti e approfonditi tra cui l'efficacia delle trasfusioni di plasma nel ridurre la mortalità e la durata del ricovero in ospedale da COVID-19, la posologia necessaria per raggiungere un beneficio clinico, lo stadio della malattia al quale effettuare la trasfusione (più o meno 10 giorni dalla comparsa dei sintomi), le caratteristiche del donatore ideale in termini di concentrazioni di IgG e anticorpi neutralizzanti. Sono dunque necessari studi clinici randomizzati con protocolli clinici adeguati per trovare risposta a tutti i quesiti ancora aperti.⁷

Una revisione Cochrane sul plasma di convalescenti conclude, sulla base di studi di qualità metodologica non buona, che al momento c'è incertezza sull'efficacia di questi interventi e auspica che vengano condotti studi controllati e randomizzati. Segnala peraltro che al momento sono in corso 47 studi sul plasma e 1 sulle immunoglobuline iperimmuni.⁸

Il primo studio controllato e randomizzato pubblicato sull'uso del plasma in malati con COVID-19 ha dato esito negativo ed è stato condotto su 103 pazienti di 7 centri cinesi con malattia grave o gravissima randomizzati all'aggiunta di plasma alla terapia standard o alla sola terapia standard. A distanza di 28 giorni era clinicamente migliorato il 51,9% dei trattati rispetto al 43,1% dei controlli (differenza non statisticamente significativa, $p=0,26$), ed era pure analoga la mortalità nei due gruppi (15,7% rispetto a 24,0%, $p=0,12$).⁹

Posologia³

La dose valutata nello studio clinico italiano, attualmente in corso in diversi centri ospedalieri della regione Lombardia, è di 250-300 ml di plasma iperimmune, ricavato da pazienti guariti, da somministrare al giorno 1 ed eventualmente a giorni alterni per un massimo di cinque giorni a seconda dell'evoluzione clinica.

CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI D'USO

- Ipersensibilità nota agli emoderivati
- Trasfusioni di plasma possono causare reazioni associate alla pratica trasfusionale come reazioni allergiche, danno polmonare acuto correlato alla trasfusione (TRALI) e sovraccarico circolatorio.⁷

EFFETTI INDESIDERATI^{5,10}

Essendo il plasma ricco di immunoglobuline, non possono essere escluse eventuali reazioni avverse a esse associate, quali reazioni nel sito di infusione, eventi cardiovascolari, insufficienza renale acuta, eventi neurologici, anomalie ematologiche, reazioni respiratorie, reazioni cutanee, e reazioni anafilattiche.

Va comunque considerato che la comparsa di tali reazioni indesiderate riguarda solo il 5% dei pazienti e raramente richiede un trattamento. Inoltre, gli studi clinici a oggi effettuati non hanno segnalato la comparsa di reazioni avverse gravi associate alla trasfusione di plasma.

Bibliografia

1. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80-90.
2. Ko J, Seok H, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: A single centre experience. *Antivir Ther* 2018;23:617-22.
3. Hyperimmune plasma for critical patients with COVID-19. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC-T04321421?cond=covid&cntry=IT&draw=2&rank=2>
4. Shen C, Wang Z, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.4783.
5. Zhang B, Liu S, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020;DOI:10.1016/j.chest.2020.03.039.
6. Tanne J. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *Brit Med J* 2020;368:m1256.
7. Langhi D, De Santis G, et al. COVID-19 convalescent plasma transfusion. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020;DOI:10.1016/j.htct.2020.04.003.
8. Valk S, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;DOI:10.1002/14651858.CD013600.
9. Li L, Zhang W, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.10044.
10. Afonso A, João C. The production processes and biological effects of intravenous immunoglobulin. *Biomolecules* 2016;DOI:10.3390/biom6010015.

Antibiotici di supporto

- Azitromicina
- Altri antibiotici

In sintesi

L'azione antinfiammatoria dei macrolidi e in particolare dell'azitromicina potrebbe giovare nell'infezione da SARS-CoV-2. Il farmaco ha un buon profilo di sicurezza ma va impiegato solo quando è presente anche un'infezione batterica e prestando attenzione alla conduzione cardiaca.

Azitromicina

L'azitromicina viene utilizzata come terapia aggiuntiva nell'emergenza COVID-19 per la sua azione antibatterica, antinfiammatoria e immunomodulante.

È un antibiotico appartenente alla classe dei macrolidi, ampiamente utilizzati nelle infezioni del tratto respiratorio. Oltre ai loro effetti antibatterici, i macrolidi hanno mostrato di avere effetti antinfiammatori e immunomodulanti.¹⁻³ Attenuando la produzione di citochine proinfiammatorie e promuovendo la produzione di immunoglobuline, potrebbero ridurre le complicanze delle infezioni respiratorie virali.⁴⁻⁷ Inoltre, i macrolidi potrebbero avere anche una propria attività antivirale. A tale proposito vi sono però solo alcune evidenze *in vitro*, nessuna delle quali sui coronavirus.⁸⁻¹¹

Per questi motivi, comunque, i macrolidi sono stati precedentemente studiati come terapia aggiuntiva in caso di infezioni respiratorie di origine virale.^{4,7,12-14} Nella patologia da COVID-19 il macrolide utilizzato è l'azitromicina in quanto ritenuto il più indicato in un regime di combinazione terapeutica per il suo miglior profilo farmacologico. In tale contesto è però opportuno precisare che l'uso dell'azitromicina viene raccomandato dall'AIFA solo in caso di eventuali sovrapposizioni batteriche.¹⁵

Particolari avvertenze per COVID-19

Nonostante l'azitromicina abbia un buon profilo farmacologico, non possono essere esclusi effetti sulla conduzione cardiaca. Può causare infatti un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT. Si raccomanda di monitorare l'eventuale insorgenza di anomalie della conduzione cardiaca quando utilizzata come antibiotico di supporto alla cloroquina o all'idrossicloroquina. Sono attualmente in corso studi clinici per chiarire tale interazione; nel frattempo si raccomanda di agire con cautela soprattutto nei pazienti con sindrome di QT lungo, bradicardie, aritmie, anziani, pazienti con scompensi elettrolitici e/o patologie cardiache preesistenti. Nei pazienti (soprattutto anziani) in terapia combinata con azitromicina e idrossicloroquina si raccomanda:

- l'attenta valutazione del quadro clinico del paziente
- la somministrazione di integratori a base di magnesio e potassio
- la sospensione della terapia con inibitori di pompa protonica fatta eccezione per i pazienti con storia documentata di ulcera o sindrome Zollinger-Ellison.^{15,16}

Nell'ambito dell'emergenza COVID-19 si raccomanda di prestare attenzione anche alla somministrazione concomitante di lopinavir/ritonavir in quanto, analogamente a cloroquine e idrossicloroquine, può prolungare l'intervallo QT.^{16,17}

Infine, si ritiene opportuno agire con cautela nei pazienti con grave compromissione renale in quanto è stato osservato un aumento della concentrazione del farmaco in questi pazienti. Inoltre, poiché la principale via di eliminazione dell'azitromicina è il fegato e il farmaco potrebbe avere effetti epatotossici, il suo impiego deve essere intrapreso con cautela nei pazienti con patologie epatiche significative.

Posologia¹⁸

Il dosaggio indicato è 500 mg al giorno per 3 giorni consecutivi.

Altri antibiotici¹⁸

In caso di coinfezioni batteriche in pazienti in cui l'utilizzo di azitromicina sia controindicato o in pazienti allergici, la SIMIT, insieme alla FIMMG e alla SIMG, raccomanda la somministrazione di antibiotici alternativi quali cefixima o trimetoprim/sulfametossazolo.

Bibliografia

1. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides - an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10-21.
2. Kanoh S, Rubin B. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
3. Zarogoulidis P, Papanas N, et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:479-503.
4. Bermejo-Martin J, Kelvin D, et al. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:159-161.
5. Lee N, Wong C, et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: a randomized controlled trial. *Antiviral Res* 2017;144:48-56.
6. Lendermon E, Coon T, et al. Azithromycin decreases NALP3 mRNA stability in monocytes to limit inflammasome-dependent inflammation. *Respir Res* 2017;DOI:10.1186/s12931-017-0608-8.
7. Min J-Y, Jang J. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm* 2012;DOI:10.1155/2012/649570
8. Tran D, Sugamata R, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot* 2019;72:759-68.
9. Retallack H, Di Lullo E, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:14408-14413.
10. Bosseboeuf E, Aubry M, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivir Antiretrovir* 2018;DOI:10.4172/1948-5964.1000173.
11. Li C, Zu S, et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;DOI:10.1128/AAC.00394-19.
12. Suzuki T, Yamaya M, et al. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1113-8.
13. Tahan F, Ozcan A, et al. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:91-7.
14. Zhang C, Xu Y, et al. A new therapeutic strategy for lung tissue injury induced by influenza with CR2 targeting complement inhibitor. *Virol J* 2010;DOI:10.1186/1743-422X-7-30.
15. Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b
16. Macrolidi e infezioni virali - SIF. https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link/7/Azitromicina.pdf
17. Roden D, Harrington R, et al. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) treatment. *Circulation* 2020;DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521.
18. Gestione domiciliare della terapia precoce COVID-19. <http://www.simit.org/medias/1588-flow-chart-gestionale-terapia-domiciliare-precoce-covid-19-versione-27-marzo-2020.pdf>

Eparine a basso peso molecolare

In sintesi

Le eparine a basso peso molecolare potrebbero essere utili nella malattia da COVID-19. In molti pazienti infatti sono frequenti le complicazioni tromboemboliche polmonari che si associano a una prognosi peggiore *quoad vitam*.

USO DEL FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

Razionale

Le eparine a basso peso molecolare potrebbero essere utili sia nella fase iniziale sia nella fase più avanzata della malattia da COVID-19.

Nella fase iniziale della malattia il quadro clinico si evolve di frequente con una polmonite che determina l'allettamento del paziente con conseguente ipomobilità; in questa fase la somministrazione di eparine a basso peso molecolare a dosi profilattiche potrebbe essere opportuna per prevenire il tromboembolismo venoso.¹

Nella fase più avanzata, invece, le eparine a basso peso molecolare a dosi terapeutiche sono utili per contenere potenziali fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare, causati dall'iperinfiammazione e associati a un alto tasso di mortalità. Il quadro clinico di pazienti gravi con COVID-19 è infatti caratterizzato da disordini della coagulazione (tasso elevato di tromboembolismo venoso, alti livelli di D-dimero, alti livelli di fibrinogeno con bassi livelli di antitrombina, trombosi).²⁻⁴ Studi retrospettivi cinesi su pazienti ricoverati suggeriscono che, in presenza di parametri che indicano l'attivazione della coagulazione (elevati livelli di D-dimero), la somministrazione di enoxaparina per almeno 7 giorni migliora la sopravvivenza.^{5,6} Tuttavia, la somministrazione potrebbe non essere indicata nei pazienti con valori di D-dimero nella norma a causa del rischio di sanguinamento associato al trattamento e della mancanza di prove di efficacia certa.⁵ Le prove emerse da questi studi rimangono limitate. Bisogna inoltre tenere conto dei limiti metodologici degli studi retrospettivi, che rappresentano però a oggi l'unico elemento conoscitivo sull'uso delle eparine a basso peso molecolare in pazienti COVID-19.

Le informazioni che seguono si riferiscono all'enoxaparina in quanto, come riportato dall'AIFA, è l'unica eparina a basso peso molecolare indicata per il trattamento del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta.¹

Posologia

In Cina è stato somministrato un dosaggio di enoxaparina di 40-60 mg al giorno nei pazienti in fase avanzata di malattia.⁵ Tuttavia, considerata la maggior sensibilità riscontrata nella popolazione asiatica, si ritiene che la dose da utilizzare nei pazienti europei potrebbe essere più bassa e avvicinarsi alle dosi di eparina utilizzate a scopo terapeutico (80-100 mg al giorno, corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die).¹ Va precisato che si tratta di dosaggi ipotetici, che non sono stati confermati da dati clinici.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE TRADIZIONALI^{7,8}

Profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico; trombosi venosa profonda; embolia polmonare; sindrome coronarica acuta; tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (per esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o patologie reumatiche) e mobilità ridotta.

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FARMACOCINETICHE^{7,8}

Le eparine a basso peso molecolare sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina. Nel caso specifico dell'enoxaparina, viene metabolizzata principalmente nel fegato in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta. Ha un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose somministrata per via sottocutanea e un'emivita di circa 7 ore dopo la somministrazione di dosi ripetute.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO^{7,8}

- Controindicata in pazienti con ipersensibilità all'eparina o ai suoi derivati
- Si raccomanda un attento monitoraggio clinico di pazienti anziani in quanto più soggetti a complicanze emorragiche

- Endocardite batterica acuta
- Controindicata in caso di traumi di grave entità
- Si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio neurologico in caso di somministrazione di enoxaparina nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale
- Emofilia o disturbi emorragici
- Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (si raccomanda di monitorare la conta piastrinica prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento in caso di una durata della terapia >4 giorni)
- Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare
- Controindicata nei pazienti recentemente sottoposti ad un intervento di chirurgia oculare o di neurochirurgia
- Iperkaliemia (si raccomanda di monitorare la concentrazione di potassio nel sangue prima del trattamento e durante il trattamento)

GRAVIDANZA^{8,9}

Generalmente le eparine a basso peso molecolare non passano la barriera placentare. Studi su animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina attraverso la placenta è minimo e non vi sono evidenze di fetotossicità o embriotossicità. L'utilizzo di enoxaparina in gravidanza è indicato solo dopo attenta valutazione medica. Si raccomanda di monitorare l'eventuale comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione nelle donne in terapia con questo farmaco durante la gravidanza.

ALLATTAMENTO^{8,9}

Le eparine a basso peso molecolare passano in quantità trascurabili nel latte materno. Non vi sono controindicazioni al loro utilizzo durante l'allattamento. In ogni caso si raccomanda di effettuare una valutazione pediatrica in caso di allattamento.

INSUFFICIENZA RENALE⁸

Nei pazienti con compromissione renale vi è un incremento delle concentrazioni plasmatiche di enoxaparina, pertanto è opportuno effettuare un attento monitoraggio clinico. Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (*clearance* della creatinina <15 ml/min) a causa di dati insufficienti circa il suo utilizzo in questa popolazione di pazienti.

INSUFFICIENZA EPATICA^{7,8}

Somministrare con cautela in pazienti con compromissione epatica in quanto comporta un rischio aumentato di sanguinamento.

INTERAZIONI⁸

- *Farmaci che influenzano l'emostasi.* Questi farmaci (per esempio acido acetilsalilico a dosi antiaggreganti, clopidogrel, ticlopidina) vanno somministrati con cautela in concomitanza con le eparine in quanto aumentano il rischio di sanguinamento
- *Farmaci che aumentano il livello di potassio.* Questi farmaci se cosomministrati con le eparine richiedono un attento monitoraggio clinico e di laboratorio

EFFETTI INDESIDERATI^{7,8}

Molto comuni

Aumento degli enzimi epatici

Comuni

- Emorragia
- Trombocitopenia
- Trombocitosi
- Anemia emorragica
- Orticaria
- Prurito
- Eritema
- Dolore o reazioni nel sito di iniezione

Altri effetti

- Reazione allergica
- Cefalea
- Osteoporosi (in caso di terapia a lungo termine)

Bibliografia

1. Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7.
2. Yin S, Huang M, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV-2. J Thromb Thrombolysis 2020;DOI:10.1007/s11239-020-02105-8.
3. Wang J, Hajizadeh N, et al. Tissue plasminogen activator (tpa) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14828.
4. Zhang Y, Xiao M, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMc2007575.
5. Tang N, Bai H, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14817.
6. Tang N, Li D, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;18:844-847.
7. British National Formulary. BMJ and Pharmaceutical Press, 2019.
8. CLEXANE - Enoxaparina - riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
9. Eparine a basso peso molecolare - Farmaci e gravidanza. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/eparine-basso-peso-molecolare>

Altri farmaci

- ACE inibitori e sartani
- FANS e paracetamolo
- Corticosteroidi

In sintesi

Ci sono farmaci il cui uso è discusso in corso di infezione da SARS-CoV-2: potrebbero essere vantaggiosi o al contrario peggiorare la COVID-19. Non ci sono a oggi certezze al riguardo né indicazioni sull'eventuale sospensione della terapia nei pazienti infettati.

ACE inibitori e sartani

Attualmente vi è un dibattito in corso circa l'utilizzo di terapie antipertensive a base di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori), o di antagonisti del recettore per l'angiotensina (sartani) in pazienti con infezione da SARS-coV-2.¹

Da una parte c'è l'ipotesi che l'utilizzo di ACE inibitori e sartani sia associato a un aumento del rischio e della mortalità in pazienti affetti da COVID-19. Questa ipotesi si basa sul fatto che l'enzima di conversione dell'angiotensina II (ACE2) funge da punto di ingresso del virus nella cellula bersaglio e che sartani e ACE inibitori possono potenzialmente indurre una sovraespressione di tale enzima.²⁻⁴

Dall'altra parte, invece, è stato ipotizzato che la terapia antipertensiva a base di ACE inibitori o sartani potrebbe avere un effetto addirittura benefico per i pazienti affetti da COVID-19. Alla base di questa ipotesi vi è il meccanismo per il quale il legame della proteina *spike* dei coronavirus all'enzima ACE2 causa una *downregulation* di quest'ultimo con conseguente sovrapproduzione di angiotensina II. Il legame di angiotensina II al recettore per l'angiotensina (AT1R) è alla base dell'insorgenza della sindrome da stress respiratorio. Gli ACE inibitori e i sartani provocando entrambi un aumento dell'espressione dell'enzima ACE2 potrebbero contrastare l'effetto dell'angiotensina II e potenzialmente proteggere dai danni della sindrome da stress respiratorio.

Questo ha causato confusione nella popolazione e nei medici facendo sorgere dei dubbi sulla necessità o meno di modificare la terapia antipertensiva in atto a base di ACE inibitori e sartani.⁵ La presa di posizione dell'EMA e dell'AIFA in merito è chiara: non bisogna interrompere la terapia antipertensiva in corso, qualunque essa sia, in quanto non vi sono dati clinici o epidemiologici corroboranti il presunto effetto negativo di tali farmaci.⁶ Tali ipotesi sono, infatti, basate su potenziali meccanismi molecolari derivanti da studi *in vitro*. Dunque, non si ritiene giustificabile l'esposizione di pazienti ipertesi a eventuali nuovi effetti collaterali o a un aumentato rischio cardiovascolare derivante dall'eventuale cambiamento terapeutico.

L'interruzione della terapia a base di ACE inibitori e sartani potrebbe essere pericolosa non solo per i pazienti ipertesi ma soprattutto per quei pazienti COVID-19 ad alto rischio con anamnesi di infarto del miocardio/insufficienza cardiaca in quanto potrebbe portare a un progressivo declino del quadro clinico.⁷

Analogamente non è giustificabile utilizzare ACE inibitori o sartani in persone sane a scopo profilattico anti SARS-CoV-2 in quanto tali classi di farmaci vanno utilizzate esclusivamente per precise indicazioni terapeutiche autorizzate.

A supporto della presa di posizione delle autorità sanitarie vi sono i primi risultati clinici, recentemente resi disponibili, su pazienti COVID-19 ipertesi dai quali non emerge nessuna associazione tra la somministrazione di ACE inibitori o sartani e un aumento del rischio di positività del tampone, della gravità o mortalità da COVID-19.⁸⁻¹⁰

Attualmente è in corso uno studio caso-controllo in Italia al fine di chiarire l'effetto di tali farmaci antipertensivi sulla prognosi dei pazienti con COVID-19.

FANS e paracetamolo¹¹

L'EMA ha riportato segnalazioni provenienti dai *social media* che suggerirebbero un peggioramento della malattia COVID-19 in seguito all'assunzione di farmaci antinfiammatori steroidei (FANS), come l'ibuprofene. Ad alimentare tali dubbi vi è l'ipotesi che i FANS, attraverso l'inibizione della ciclossigenasi 2 (COX-2), pos-

sano bloccare la produzione di anticorpi e abbassare quindi le difese immunitarie.¹² È stato infatti riportato che la COX-2 è fondamentale per la sintesi di anticorpi.

A tale riguardo, l'EMA ha dichiarato che non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra FANS e il peggioramento della malattia. Al momento, il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha iniziato una revisione di tutti i dati disponibili sui FANS al fine di valutare se siano necessarie misure aggiuntive in quanto tra le avvertenze delle schede tecniche di molti FANS viene riportato che potrebbero mascherare i sintomi di un peggioramento di infezioni. Al momento, non vi sono ragioni per interrompere il trattamento a base di FANS, in particolare nei pazienti che li assumono a causa di condizioni croniche. Si raccomanda ai pazienti e agli operatori sanitari di considerare tutte le opzioni di trattamento disponibili, inclusi paracetamolo e FANS, in caso di febbre o dolore in corso della malattia COVID-19. Anche in tale situazione è consigliato fare riferimento alle schede tecniche del prodotto d'interesse e alle linee guida europee, molte delle quali raccomandano il paracetamolo come prima opzione in caso di febbre o dolore. Dove necessario, si raccomanda l'utilizzo di FANS alla dose minima efficace e per il minimo periodo di tempo.

L'EMA suggerisce inoltre la necessità di condurre tempestivamente studi epidemiologici per fornire le prove necessarie a chiarire i dubbi esistenti sull'utilizzo dei FANS.

Corticosteroidi

Si sta discutendo se l'uso di corticosteroidi per l'emergenza COVID-19 sia appropriato. Il razionale alla base della somministrazione di corticosteroidi in pazienti COVID-19 consiste nella presenza, in questi pazienti, di elevati livelli di citochine proinfiammatorie e altri biomarcatori infiammatori tale per cui i corticosteroidi potrebbero apportare un effetto benefico e ridurre i danni polmonari causati dall'infiammazione.¹³⁻¹⁵ Tuttavia, il loro effetto benefico è dubbio in quanto studi su diversi tipi di infezioni virali suggeriscono che la somministrazione di corticosteroidi non favorisce alcun miglioramento in termini di mortalità e potrebbe addirittura causare conseguenze dannose come un aumento della replicazione virale e un rallentamento dell'eliminazione virale.¹⁶⁻¹⁸

Sulla base dei dati di questi studi, l'OMS non raccomanda la somministrazione sistemica di corticosteroidi né per il trattamento della polmonite virale né per il trattamento della sindrome da stress respiratorio acuto almeno che il loro utilizzo sia indicato da altre condizioni patologiche (per esempio esacerbazioni di asma, broncopolmonite cronica ostruttiva, shock settico).

L'OMS fa tre ulteriori raccomandazioni:

- fare un'attenta analisi rischi/benefici nell'uso di steroidi in caso di donne in gravidanza con sintomi moderati da COVID-19
- monitorare l'eventuale insorgenza di iperglicemia, ipernatriemia e ipokaliemia durante il trattamento con corticosteroidi
- monitorare l'insorgenza di segni di infiammazione e di insufficienza corticosurrenale al termine della terapia con corticosteroidi.^{19,20}

Questa presa di posizione dell'OMS è supportata dai risultati di una metanalisi recentemente pubblicata che include un totale di 5.270 pazienti di 15 studi dai quali emerge che l'utilizzo di corticosteroidi in pazienti con polmonite da coronavirus è associato alla comparsa di reazioni avverse (infezioni batteriche, ipokaliemia) e un aumento del tasso di mortalità. Va tuttavia precisato che tale metanalisi ha diverse limitazioni e sono necessari ulteriori dati da studi controllati e randomizzati.²¹

Vaccini

Attualmente più di 90 vaccini sono in via di sviluppo e prevedono l'utilizzo di tecnologie innovative. Alcuni sono in fase di studio preclinico, altri sono già in fase clinica I. Al momento vi sono varie strategie differenti messe in atto per lo sviluppo di un vaccino contro il nuovo coronavirus; esse si basano sull'utilizzo di particelle e componenti virali diverse tra cui il virus stesso, in forma attenuata o inattiva, gli acidi nucleici virali, altri virus o le proteine virali.¹

Virus attenuati o inattivi

Più di 7 gruppi di ricerca stanno sviluppando un vaccino con il virus in forma attenuata o inattiva. In particolare si sta studiando un vaccino basato su SARS-CoV-2 attenuato tramite l'alterazione del codice genetico virale al fine di rendere la sintesi proteica meno efficiente, mentre in Cina è in corso una sperimentazione nell'uomo di un vaccino basato sul SARS-CoV-2 inattivato.

Acidi nucleici virali

Più di 20 gruppi di ricerca stanno utilizzando materiale genetico virale che inserito in una cellula umana favorisce la sintesi di una proteina del nuovo coronavirus capace di indurre a sua volta una risposta immunitaria. Molti di questi vaccini si basano su DNA o RNA che codificano per la proteina *spike* del SARS-CoV-2. Questa tipologia di vaccini è sicura e facile da produrre.

Vettori virali

Più di 20 gruppi di ricerca stanno utilizzando altri tipi di virus attenuati come vettori virali. Questi virus vengono geneticamente programmati così da renderli capaci di sintetizzare le proteine del nuovo coronavirus una volta nell'organismo. Questa tecnologia, ampiamente utilizzata nel campo della terapia genica, non è mai stata utilizzata prima d'ora per la produzione dei vaccini attualmente autorizzati.

Proteine virali

Questa strategia si basa sull'iniezione diretta di proteine o frammenti di proteine di SARS-CoV-2 nell'uomo. Una trentina di gruppi di ricerca sta lavorando su questo approccio e la gran parte si sta focalizzando sulla proteina *spike* o sul suo dominio legante il recettore. Questo approccio è stato precedentemente adottato per lo sviluppo di un vaccino contro il virus della SARS, che si è dimostrato efficace nelle scimmie. Analogamente cinque gruppi di ricerca stanno producendo delle particelle virali vuote non infettive in quanto non possiedono materiale genetico, capaci di stimolare la risposta immune.

Tra le decine di vaccini in via di sviluppo nel mondo, i primi risultati pubblicati in letteratura provengono da uno studio di fase I relativo a un vaccino sviluppato da un programma nazionale cinese. È stato utilizzato un adenovirus di tipo 5 non replicante come vettore per la proteina spike di SARS-CoV-2 (Ad5-nCoV). Una singola dose di vaccino è risultata ben tollerata e capace di stimolare una risposta anticorpale adeguata nel 75% dei pazienti e anche una buona risposta cellulo-mediata. Gli eventi avversi sono stati lievi o moderati. Dai dati di questo primo studio sono stati selezionati i dosaggi da utilizzare per la fase 2 della sperimentazione.²

1. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature 2020;580:576-77;DOI:10.1038/d41586-020-01221-y.
2. Zhu F, Li Y, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)31208-3.

Bibliografia

1. Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. Brit Med J 2020;DOI:10.1136/bmj.m810.
2. Patel A, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.4812.
3. Fang L, Karakiulakis G, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir 2020;DOI:10.1016/S2213
4. Tignanelli C, Ingraham N, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? Lancet Respir Med 2020;DOI:10.1016/s2213-2600(20)30153-3
5. Wang D, Chai X, et al. Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. Pulm Pharmacol Ther 2019;DOI:10.1016/j.pupt.2019.101833
6. Precisazioni AIFA su Malattia da coronavirus Covid-19 ed utilizzo di ACE-inibitori e sartani. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/precisazioni-aifa-su-malattia-da-coronavirus-covid-19-ed-utilizzo-di-ace-inibitori-e-sartani>
7. Vaduganathan M, Vardeny O, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1653-59.
8. Li J, Wang X, et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020; DOI:10.1001/jamacardio.2020.1624.
9. Mancia G, Rea F, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Eng J Med 2020; DOI:10.1056/NEJMoa2006923.
10. Reynolds H, Adhikari S, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N Eng J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2008975.
11. European Medicines Agency (EMA). EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
12. Bancos S, Bernard M, et al. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. Cell Immunol 2009;258:18-28.
13. Huang C, Wang Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
14. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Approach - BMJ best practice. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/management-approach#referencePop119>
15. Russell C, Millar J, et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020;395:473-5.
16. Stockman L, Bellamy R, et al. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006;3:1525-31.
17. Arabi Y, Mandourah Y, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:757-67.
18. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Cochrane Database Syst Rev 2016;DOI:10.1002/14651858.CD010406.pub2.
19. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. <https://www.who.int/pu->

[blications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](#)

20. Wilson K, Chotirmall S, et al. COVID-19: Interim guidance on management pending empirical evidence. From an American Thoracic Society-led International Task Force on behalf of the International Task Force on COVID-19, 2020. www.thoracic.org/professionals/clinical
21. Yang Z, Liu J, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. J Infect 2020;DOI:10.1016/J.jinf.2020.03.062.