

Indicazioni per i medici di medicina generale sulle terapie dei pazienti affetti da COVID-19

Aggiornamento del 20-04-2020

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

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

Contenuti

Premessa	Page 2
1. Possibile utilizzo di idrossiclorochina	3
2. Possibile utilizzo di farmaci antiinfiammatori	4
3. Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare	5
4. Possibile utilizzo di corticosteroidi	6
5. Possibile utilizzo di antibiotici in corso di COVID-19	7
Allegato 1. Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare	8
Allegato 2. Scheda informativa sulle EPARINE utilizzate per emergenza COVID-19	9
Appendice. Elenco farmaci che prolungano il QT	10

Premessa

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

Di seguito vengono riportate alcune indicazioni redatte dal gruppo sopra citato sulle terapie utilizzabili dai MMG nei pazienti affetti da COVID-19, valutate tenendo conto sia di precisi quesiti pervenuti da centri lombardi alla luce sia delle recenti indicazioni fornite da AIFA. Tali indicazioni non sostituiscono ma, piuttosto, accompagnano il documento alla DG Welfare licenziato con Protocollo G1.2020.0015695 del 03/04/2020 che ha per oggetto l’Emergenza epidemiologica da COVID-19 - trasmissione documentazione, ed in particolare l’allegato 1 (Indicazioni operative ai medici di assistenza primaria).

Le indicazioni saranno costantemente aggiornate sulla scorta dei quesiti che via via perverranno alla DG Welfare e in base alla emergenza di evidenze derivanti dalla letteratura o dalla estesa pratica clinica.

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

1. Possibile utilizzo di idrossiclorochina

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

Razionale a supporto del parere

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

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

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

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

Per maggiori informazioni si rimanda alla scheda preparata da RL

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

Bibliografia a supporto

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

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

2. Possibile utilizzo di farmaci antiinfiammatori

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

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

Relativamente a quesiti specifici sul tema, si ricorda:

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

3. Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare

I componenti della rete di valutazione esprimono **parere favorevole** alla profilassi del tromboembolismo venoso con eparine a basso peso molecolare (*enoxaparina*) per tutti i pazienti a rischio tromboembolico con COVID-19.

Relativamente a quesiti specifici sul tema, si ricorda:

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

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

4. Possibile utilizzo di corticosteroidi

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

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

Bibliografia a supporto

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

Per maggiori informazioni si rimanda alla scheda preparata da RL

5. Utilizzo di antibiotici in corso di COVID-19

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

Razionale a supporto del parere

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

Si ricorda inoltre che:

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

Bibliografia a supporto

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

Possibile utilizzo di eparine a basso peso molecolare

Gestione del rischio di tromboembolia

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

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

Gestione della coagulopatia associata a COVID

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

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

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

Scheda informativa sulle EPARINE utilizzate per emergenza COVID-19

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

Appendice. Elenco farmaci che prolungano il QT

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

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