

COVID-19 Terapia farmacologica

FONTE: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf
ELSEVIER

COVID-19 Drug Therapy

Tim Smith, PharmD, BCPS; Jennifer Bushek, PharmD; Tony Prosser, PharmD
Clinical Drug Information | Clinical Solutions

Updated April 3, 2020

Copyright © 2020 Elsevier

Punti salienti

- Non ci sono terapie specifiche approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) per la sindrome respiratoria acuta grave causata dal coronavirus 2 (SARS-CoV-2), il virus che causa la malattia da coronavirus 2019 COVID-19. Diversi farmaci vengono utilizzati nell'ambito di studi clinici e protocolli di uso compassionevole, sulla base dell'attività in vitro (contro il SARS-CoV-2 o virus correlati) e di un'esperienza clinica limitata. L'efficacia non è stata definitivamente accertata per alcuna terapia farmacologica.
- Antimicrobici dotati di potenziale attività contro il SARS-CoV-2:
 - Cloroquina – Studi in vitro e dati clinici limitati suggeriscono un potenziale beneficio.
 - Idrossicloroquina – Studi in vitro e dati clinici limitati suggeriscono un potenziale beneficio.
 - Lopinavir, Ritonavir - Il loro ruolo nel trattamento del COVID-19 non è chiaro. I dati preclinici hanno suggerito un potenziale beneficio; tuttavia, ciò non è stato confermato da dati più recenti.
 - Remdesivir – Allo studio, disponibile solo attraverso expanded access e protocolli di studio; sono in corso diversi studi clinici di grandi dimensioni.
 - Favipiravir – Allo studio
- Terapia aggiuntiva di supporto
 - Azitromicina – Utilizzata come terapia aggiuntiva in alcuni protocolli sulla base del meccanismo teorico e di dati preliminari limitati.
 - Farmaci immunomodulanti - utilizzati in alcuni protocolli come terapia aggiuntiva, sulla base del meccanismo teorico e di dati preliminari limitati.
 - Plasma di convalescenti da COVID-19 – Utilizzo in fase di studio.
 - La terapia corticosteroide non è raccomandata per la polmonite virale; tuttavia, l'uso può essere considerato per i pazienti con shock refrattario o sindrome da distress respiratorio acuto.
 - Vasodilatatori polmonari per via inalatoria – Non vi sono evidenze per un utilizzo di routine

nell'insufficienza respiratoria acuta; il loro utilizzo può essere preso in considerazione in pazienti specifici con ARDS come misura temporanea.

- Anticoagulanti – Si raccomanda in tutti i pazienti ospedalizzati la profilassi della tromboembolia venosa con eparina a basso peso molecolare (Low Molecular Weight Heparin – LMWH).
- La FDA continua a studiare l'uso dei FANS nei pazienti con sintomi di COVID-19. È stata suggerita la possibilità di un potenziale peggioramento dei sintomi di COVID-19, ma in questo momento non vi sono dati clinici definitivi.
- Broncodilatatori – No routine role for inhaled bronchodilators in the management of COVID-19; metered-dose inhalers (MDI) preferred over nebulized therapy due to the risk of viral transmission.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) e la FDA, attualmente non ci sono farmaci o vaccini di dimostrata efficacia per il trattamento o la prevenzione di SARS-CoV-2. (1) (2) (3)

Generalmente il trattamento farmacologico non è raccomandato per i pazienti giovani e sani con sintomi lievi e senza comorbidità di base. (12) (13)

Antimicrobici con potenziale attività contro il SARS-CoV-2

Clorochina

- Classificazione: Antimalarico
- Razionale: la clorochina ha attività in vitro contro il SARS-CoV-2 e può avere proprietà di immunomodulazione (13) (14) (15) (17)
- Meccanismi d'azione: possono comprendere l'inibizione di enzimi o processi virali come il DNA virale e la RNA polimerasi, la glicosilazione delle proteine virali, l'assemblaggio del virus, il trasporto di nuove particelle di virus e il rilascio di virus. Altri meccanismi possono anche coinvolgere l'inibizione del recettore cellulare ACE2, l'acidificazione sulla superficie della membrana cellulare che inibisce la fusione del virus e l'immunomodulazione del rilascio di citochine. (14) (15) (29) (30) (31) (32) (33)
- Autorizzazione all'uso di emergenza (Emergency Use Authorization - EUA) da parte della FDA (66) (67)
 - La clorochina non è approvata dalla FDA per il trattamento del COVID-19.
 - L'EUA serve per incrementare la disponibilità della clorochina durante la pandemia di COVID-19, per il trattamento di pazienti per i quali non è disponibile uno studio clinico o la cui partecipazione non è possibile.
 - L'EUA stabilisce che il trattamento è riservato a pazienti adulti e adolescenti che pesano 50 kg o più ricoverati in ospedale con COVID-19.
 - La clorochina autorizzata è quella fornita dalla scorta strategica nazionale (Strategic National Stockpile - SNS) e sarà distribuito ai servizi e agli operatori sanitari autorizzati.
- Evidenze / Esperienza:
 - I dati preclinici in vitro suggeriscono che la clorochina ha attività contro il SARS-CoV-2. (13) (14) (15)
 - E' stato riportato un potenziale beneficio nell'inibire l'esacerbazione della polmonite da SARS-CoV-2; tuttavia, non sono disponibili dati specifici. (13)
 - Alcuni protocolli includono le raccomandazioni per l'uso. (12) (21) (22)
 - Ulteriori dati sull'efficacia clinica nel COVID-19 sono in fase di valutazione. (16) (31)
- Avvertenze per la sicurezza: (46) (49)
 - Rischio di aritmie cardiache (ad es. prolungamento del QT)
 - Rischio di danni alla retina, soprattutto nell'uso a lungo termine
 - Si suggerisce cautela nei pazienti con carenza di G6PD e nei diabetici
 - Possono verificarsi interazioni farmacologiche significative

Idrossiclorochina

- Classificazione: Antimalarico
- Razionale: l'idrossiclorochina ha attività in vitro contro il SARS-CoV-2 e può avere proprietà immunomodulanti. (13) (14) (15) (17)
- Meccanismi d'azione: possono comprendere l'inibizione di enzimi o processi virali come il DNA virale e la RNA polimerasi, la glicosilazione delle proteine virali, l'assemblaggio del virus, il trasporto di nuove particelle virali e il rilascio di virus. Altri meccanismi possono anche

coinvolgere l'inibizione del recettore cellulare ACE2, l'acidificazione sulla superficie della membrana cellulare che inibisce la fusione del virus e l'immunomodulazione del rilascio di citochine. (14) (15) (29) (30) (31) (32) (33)

- Autorizzazione all'uso di emergenza (Emergency Use Authorization - EUA) da parte della FDA (66) (68)
 - L'idrossiclorochina non è approvata dalla FDA per il trattamento del COVID-19.
 - L'EUA serve per incrementare la disponibilità della idrossiclorochina durante la pandemia di COVID-19 per il trattamento dei pazienti per i quali non è disponibile una sperimentazione clinica o la cui partecipazione non è possibile.
 - L'EUA stabilisce che il trattamento è riservato a pazienti adulti e adolescenti che pesano 50 kg o più ricoverati in ospedale con COVID-19.
 - La clorochina autorizzata è quella fornita dalla scorta strategica nazionale (Strategic National Stockpile - SNS) e sarà distribuita ai servizi e agli operatori sanitari autorizzati.
- Evidenze / Esperienza:
 - I dati preclinici *in vitro* suggeriscono che l'idrossiclorochina ha attività contro il SARS-CoV-2. (12) (15) (17) (18) (21)
 - Uno studio *in vitro* suggerisce che l'idrossiclorochina può essere più potente della clorochina. (15)
 - L'idrossiclorochina ha mostrato una maggiore azione antivirale *in vitro* rispetto alla clorochina quando il farmaco è stato aggiunto prima del *viral challenge*.
 - I valori di EC50 per la clorochina sono stati superiori a 100 microM a 24 ore e 18.01 microM a 48 ore.
 - I valori di EC50 per l'idrossiclorochina sono stati di 6,25 microM a 24 ore e di 5,85 microM a 48 ore.
 - Uno studio clinico open label, non randomizzato, ha confrontato il trattamento con idrossiclorochina (n = 26) con un gruppo di controllo negativo non trattato. (27). I dati preliminari hanno mostrato che la percentuale di pazienti che avevano una PCR negativa era significativamente diversa tra i pazienti trattati e i controlli non trattati. Al sesto giorno, il 70% dei pazienti trattati con idrossiclorochina erano liberi dal virus, rispetto al 12,5% del gruppo di controllo non trattato.
 - In un trial randomizzato a gruppi paralleli (n = 62) di pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 non grave, un ciclo di 5 giorni con idrossiclorochina è stato confrontato con il trattamento standard. (69)
 - Il tempo di recupero della febbre è risultato ridotto nel gruppo dei trattati con idrossiclorochina (2,2 giorni) rispetto alla terapia standard (3,2 giorni).
 - Il tempo di recupero della tosse è stato ridotto nel gruppo dei trattati con idrossiclorochina (2 giorni) rispetto alla terapia standard (3,1 giorni).
 - Uno studio prospettico ha valutato gli outcome virologici e clinici di 11 pazienti ospedalizzati che hanno ricevuto idrossiclorochina e azitromicina. (88)
 - Dopo 5 giorni, 1 paziente era morto, 2 erano stati trasferiti in ICU e 1 aveva dovuto interrompere la terapia per prolungamento del QT.
 - I tamponi nasofaringei erano ancora positivi per SARS-CoV-2 in 8 su 10 pazienti da 5 a 6 giorni dopo l'inizio del trattamento.
 - Alcuni protocolli includono raccomandazioni per l'uso. (12) (21)
 - Ulteriori dati sull'efficacia clinica per COVID-19 sono in fase di valutazione. (16) (31)

- Avvertenze per la sicurezza: (47) (49)
 - Rischio di aritmie cardiache (ad es. prolungamento QT)
 - Rischio di danni alla retina, soprattutto con uso a lungo termine
 - Si suggerisce cautela nei pazienti con carenza di G6PD e nei diabetici
 - Possono verificarsi interazioni farmacologiche significative

Lopinavir; Ritonavir

- Classificazione: Inibitore delle proteasi dell'HIV
- Razionale: gli studi sui modelli in vitro e animali mostrano una potenziale attività per altri coronavirus (SARS-CoV e MERS-CoV). (4) (52) (53) (54)
- Meccanismo d'azione: lopinavir e ritonavir possono legarsi a M^{pro}, un enzima chiave per la replicazione del coronavirus. Questo può sopprimere l'attività virale.(55)
- Evidenze / Esperienza:
 - I dati preclinici mostrano un'azione su altri coronavirus. (4) (52) (53) (54)
 - Uno studio randomizzato, controllato, open-label su pazienti ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2 confermata (n = 199) ha analizzato il trattamento con lopinavir, ritonavir. (23)
 - Il trattamento con lopinavir/ritonavir per 14 giorni non è risultato associato a una differenza nel tempo di miglioramento rispetto alla cura (hazard ratio 1.24; CI 95% 0,9 - 1,72).
 - La mortalità a 28 giorni era simile nei 2 gruppi (rispettivamente 19,2% vs 25%).
 - Le percentuali di pazienti con RNA virale rilevabile erano simili. In un'analisi ITT (Intention To Treat) modificata, lopinavir/ritonavir ha avuto un tempo mediano di miglioramento clinico che era più breve di 1 giorno (hazard ratio 1,39%; CI 95% da 1 a 1,91).
 - Uno studio retrospettivo di coorte di pazienti ospedalizzati, con una review del decorso clinico e dei fattori di rischio di mortalità ha incluso 29 pazienti che hanno ricevuto lopinavir/ritonavir. (24)
 - Nessuna differenza è stata osservata nella durata dello spargimento virale dopo il trattamento con lopinavir/ritonavir.
- Commento: Le raccomandazioni di ESICM e SCCM (Surviving Sepsis Campaign) si esprimono contro l'uso di routine di lopinavir/ritonavir in adulti gravemente malati con COVID-19.(26)
- Avvertenze per la sicurezza: (45) (49)
 - Rischio di aritmie cardiache (ad es. prolungamento QT)
 - Cautela nei pazienti con malattia epatica o epatite
 - Interazioni farmacologiche significative

Remdesivir (GS-5734):

- Classificazione: Analogo nucleotidico sperimentale
- Razionale: il remdesivir è un antivirale ad ampio spettro con attività in vitro contro i coronavirus (10) (14) (38) (39) (41) (42) (43) (44)
- Meccanismo d'azione: il remdesivir è un precursore monofosforamidato del remdesivir trifosfato (RDV-TP), un analogo nucleotidico dell'adenosina che agisce come inibitore delle RNA polimerasi RNA dipendenti (RdRps). Il remdesivir-TP compete con l'adenosin-trifosfato per

l'incorporazione nelle catene nascenti dell'RNA virale. Una volta incorporato nell'RNA virale in posizione i, l'RDV-TP termina la sintesi dell'RNA nella posizione i+3. Poiché l'RDV-TP non causa lo stop immediato della catena (3 nucleotidi aggiuntivi vengono incorporati dopo l'RDV-TP), il farmaco sembra eludere il "proofreading" (correzione degli errori – NDR) da parte dell'esoribonucleasi virale (un enzima che si ritiene abbia la funzione di asportare gli inibitori di un analogo nucleotidico). (10) (14) (38) (39) (41) (42) (43) (44) (45) (45)

- Evidenze / Esperienza:

- Il remdesivir è stato somministrato a diverse centinaia di pazienti con gravi infezioni confermate da SARS-CoV-2 negli Stati Uniti, in Europa e in Giappone attraverso programmi open access o di uso compassionevole. (9)
- Negli studi preclinici, il remdesivir ha dimostrato un'attività significativa contro il coronavirus e un'alta barriera genetica alla resistenza. (10) (14)
 - Dai dati in vitro è risultato che il remdesivir esercita una potente attività antivirale contro un isolato clinico di SARS-CoV-2; [concentrazione con efficacia al 50% (EC50) = 0,77 mcgM, concentrazione citotossica al 50% (CC50) > 100 mcgM, indice selettivo (SI) > 129,87].
 - I dati suggeriscono che il remdesivir (GS-5735) inibisce l'attività di ceppi di SARS-CoV2002, MERS-CoV e bat CoV che hanno la capacità di replicarsi nelle cellule epiteliali umane e mediare l'ingresso attraverso i recettori CoV umani.
 - Remdesivir ha mostrato efficacia profilattica e terapeutica contro il SARS-CoV 2002 nel topo.
 - Non sono state identificate mutazioni della resistenza.
- Attualmente sono in corso diversi studi clinici che valutano l'efficacia della remdesivir nei pazienti infetti da SARS-CoV-2. I dati di alcuni trial sono attesi per aprile 2020. (9)

Favipiravir:

- Classificazione: Inibitore dell'RNA polimerasi RNA-dipendente
- Razionale: il favipiravir è un antivirale ad ampio spettro con attività *in vitro* contro i virus dell'RNA (14) (18) (75)
- Meccanismo d'azione: il favipiravir è un inibitore di RNA (RdRp) dipendente dall'RNA che inibisce la sintesi dell'RNA virale. (14) (18) (75)
- Evidenze / Esperienza:
Sono in fase di valutazione i dati relativi all'efficacia clinica per il COVID-19. (73) (74)

Terapia addizionale / di supporto:

Azitromicina:

- Classificazione: antibatterico macrolidico
- Razionale: L'azitromicina può prevenire la superinfezione batterica, e i macrolidi possono avere proprietà immunomodulanti utili come terapia aggiuntiva. (27) (34) (35) (36) (37)
- Meccanismo d'azione: I macrolidi possono avere proprietà immunomodulanti nelle malattie infiammatorie polmonari. Possono down-regolare le risposte infiammatorie e ridurre l'eccessiva produzione di citochine associata con le infezioni virali respiratorie; i loro effetti diretti sulla clearance virale sono incerti. I meccanismi immunomodulanti possono comprendere: riduzione della chemiotassi dei neutrofili (PMN) verso i polmoni mediante la inibizione delle citochine (ad es. l'IL-8); inibizione dell'ipersecrezione del muco; diminuzione della produzione di specie reattive dell'ossigeno; accelerazione dell'apoptosi neutrofila; e blocco dell'attivazione dei fattori di trascrizione nucleare (34) (35) (36) (37)
- Prove / Esperienza:
 - In un trial clinico open label non randomizzato sull'idrossiclorochina (n = 26), l'azitromicina è stata somministrata in combinazione con l'idrossiclorochina per prevenire la superinfezione batterica in 6 pazienti. (27)
 - I dati preliminari suggeriscono il potenziale beneficio di una terapia aggiuntiva.
 - Il sesto giorno, tutti i pazienti trattati con la combinazione (idrossiclorochina e azithromycin) sono risultati virologicamente curati rispetto al 57,1% dei pazienti trattati con sola idrossiclorochina da sola (n = 20).
 - In un'analisi retrospettiva su uno studio di coorte multicentrico (n = 349) in pazienti con MERS-CoV, 136 pazienti hanno ricevuto la terapia con macrolidi in combinazione con il trattamento antivirale. (28)
 - La terapia macrolidica non è stata associata a una riduzione della mortalità a 90 giorni rispetto al gruppo di controllo (adjusted OR: 0,84; CI 95%: 0,47 - 1,51; p = 0,56).
 - L'analisi di sensibilità (una volta esclusi i pazienti che hanno ricevuto macrolidi dopo il giorno 3) ha evidenziato risultati simili (adjusted OR: 0,7; CI 95%: 0,39 - 1,28; p = 0,25).
 - Una review prospettica ha valutato gli outcome virologici e clinici di 11 pazienti ospedalizzati che hanno ricevuto idrossiclorochina e azitromicina. (88)
 - Dopo 5 giorni, 1 paziente era morto, 2 erano stati trasferiti in ICU e 1 aveva dovuto interrompere la terapia per prolungamento del QT.
 - I tamponi nasofaringei erano ancora positivi per SARS-CoV-2 in 8 su 10 pazienti da 5 a 6 giorni dopo l'inizio del trattamento.
- Avvertenze per la sicurezza: (48) (49)
 - Rischio di aritmie cardiache (ad es. prolungamento QT)
 - Interazioni farmacologiche significative

Tocilizumab:

- Classificazione: Anticorpo monoclonale inibitore del recettore per l'interleuchina-6 (IL-6)

- Razionale: La sindrome di rilascio di citochine può essere un componente della malattia grave nei pazienti con COVID-19. (24) (25)
- Meccanismo d'azione: Il tocilizumab inibisce la segnalazione mediata da IL-6 legandosi in modo competitivo ai recettori IL-6 solubili e a quelli legati alla membrana. L'IL-6 è una citochina proinfiammatoria coinvolta in diversi processi fisiologici come l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione di immunoglobuline, l'iniziazione della sintesi proteica epatica e la stimolazione della proliferazione e della differenziazione delle cellule emopoietiche precursori. L'IL-6 è prodotta da vari tipi di cellule, tra cui le cellule T e B, i linfociti, i monociti e i fibroblasti. (52)
- Prove / Esperienza:
 - Una revisione retrospettiva ha analizzato 21 pazienti in cui il tocilizumab è stato aggiunto alla terapia COVID-19 standard. (25)
 - I dati preliminari suggeriscono che il tocilizumab può essere utile come terapia aggiuntiva.
 - In questi pazienti sono migliorati i sintomi clinici, le alterazioni dell'opacità alla TAC, la percentuale di linfociti e i livelli di proteina C reattiva C; tuttavia, non sono state segnalate comparazioni (es. con placebo – NDR).
 - Alcuni protocolli ne raccomandano l'uso. (21)
 - Ulteriori dati sull'efficacia clinica per il COVID-19 sono in fase di valutazione. (51) (84) (86) (87)
- Avvertenze per la sicurezza: (52)
 - Rischio di perforazione GI
 - Rischio di epatotossicità
 - Attenzione nei pazienti con trombocitopenia e neutropenia
 - Reazioni legate all'infusione

Leronlimab:

- Classificazione: Anticorpo monoclonale umanizzato per il recettore della chemioquina, CCR5, in fase di studio. (70)
- Razionale: La sindrome da rilascio di citochine può essere un componente della malattia severa nei pazienti con COVID-19. (24) (25)
- Meccanismo d'azione: il leronlimab può migliorare la risposta immunitaria mentre mitiga la tempesta citochinica. (71)
- Prove / Esperienza:
 - Una nuova richiesta di sperimentazione come farmaco di emergenza (Emergency Investigational New Drug Application - eIND) è stata finanziata dalla FDA per il trattamento di pazienti che soffrono di complicazioni respiratorie da SARS-CoV-2. (71)
 - Uso attualmente in fase di valutazione in un piccolo numero di pazienti con grave COVID-19 tramite la FDA-eIND (71)

Sarilumab:

- Classificazione: Anticorpo monoclonale inibitore del recettore per l'interleuchina-6 (IL-6)
- Razionale: La sindrome da rilascio di citochine può essere un componente di malattia grave nei pazienti con COVID-19. (24) (89) (90)
- Meccanismo di azione: il sarilumab si lega sia ai recettori dell'interleuchina 6 (IL-6) solubili che a quelli di membrana (sIL-6R e mIL-6R) ed è stato osservato che inibisce la segnalazione mediata

da IL-6 attraverso questi recettori. L'IL-6 è una citochina pro-infiammatoria pleiotropica prodotta da numerosi tipi di cellule tra cui le cellule T e B, i linfociti, i monociti e i fibroblasti. L'IL-6 ha dimostrato di essere coinvolta in diversi processi fisiologici come l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione di immunoglobulina, l'avvio della sintesi proteica della fase acuta epatica e la stimolazione della proliferazione e differenziazione delle cellule precursori emopoietiche. (72) (78)

- Prove / Esperienza:
 - Sono in fase di valutazione i dati relativi all'efficacia clinica per COVID-19. (72) (76) (77) (82) (83) (84) (85)
- Avvertenze per la sicurezza: (78)
 - Rischio di perforazione GI
 - Rischio di epatotossicità
 - Attenzione nei pazienti con trombocitopenia e neutropenia

Baricitinib:

- Classificazione: inibitore della Janus chinasi (JAK)
- Razionale: La sindrome da rilascio di citochine può essere un componente di malattia grave nei pazienti con COVID-19. (24) (89) (90) (94)
- Meccanismo d'azione: le Janus chinasi sono enzimi intracellulari che trasmettono segnali derivanti dalle interazioni con il recettore per le citochine o il fattore di crescita sulla membrana cellulare, per influenzare i processi cellulari della funzione delle cellule immunitarie e dell'emopoiesi. Il segnale mediato da JAK è fondamentale nell'attivazione immunitaria, poiché i recettori delle citochine sono espressi sulla maggior parte delle cellule immunitarie. All'interno del percorso di segnalazione, le JAK fosforilano e attivano trasduttori di segnale e attivatori delle proteine di trascrizione (STAT), che modulano l'attività intracellulare inclusa l'espressione genica. Il baricitinib modula la via di segnalazione nel punto di JAKs, prevenendo la fosforilazione e l'attivazione delle STAT. La segnalazione delle citochine viene trasmessa accoppiando le JAKs. Il baricitinib ha una maggiore affinità per JAK1, JAK2 e TYK2 che per JAK3. Nei leucociti umani, il baricitinib inibisce la fosforilazione delle STAT indotta da citochine mediata da JAK1 / JAK2, JAK1 / JAK3, JAK1 / TYK2 o JAK2 / TYK2 con potenze comparabili. (92)
- Prove / Esperienza: Sono in fase di valutazione i dati relativi all'efficacia clinica per COVID-19. (93) (96)
- Avvertenze per la sicurezza: (92)
 - Rischio di perforazione GI
 - Rischio di trombosi, compresa la trombosi venosa profonda (Deep Vein Thrombosis - DVT) e l'embolia polmonare (Pulmonary Embolism - PE)
 - Attenzione nei pazienti con neutropenia, linfopenia e anemia
 - Monitoraggio se alterazione dei test di funzionalità epatica

Plasma di convalescenti da COVID-19: (22)

- Classificazione: plasma raccolto da persone che sono guarite dal COVID-19 che possono contenere anticorpi contro il SARS-CoV-2
- Razionale: Sono in corso studi clinici per valutare l'uso di plasma di convalescenti da COVID-19 per trattare pazienti con infezioni da COVID-19 severe o in grado di minacciare la sopravvivenza. Il plasma convalescente COVID-19 non è destinato alla prevenzione dell'infezione.
 - Per partecipare a questi studi, gli investigatori devono inviare una richiesta alla FDA per uso investigativo seguendo il tradizionale percorso normativo IND.

- Oltre agli studi clinici, i medici autorizzati possono ottenere plasma convalescente COVID-19 per singoli pazienti attraverso il processo di eIND per pazienti individuali.
- Prove / Esperienza:
 - In una serie di 5 pazienti in condizioni critiche con COVID-19 confermata e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) i pazienti hanno ricevuto plasma convalescente. (65)
 - Trattamento: 2 trasfusioni consecutive di 200 - 250 ml di plasma convalescente (dose totale: 400 ml) con un titolo di anticorpi specifici anti SARS-CoV-2 (IgG) > 1:1.000, nello stesso giorno in cui è stato ottenuto dal donatore.
 - I criteri per i pazienti comprendevano:
 - Polmonite grave con progressione rapida e carico virale costantemente elevato nonostante il trattamento antivirale
 - $PAO_2/FIO_2 < 300$
 - Ventilazione meccanica
 - Dopo l'infusione di plasma la temperatura corporea si è normalizzata entro 3 giorni in 4 dei 5 pazienti, il punteggio SOFA (Sequential Organ Failure Assess) è diminuito e la PAO_2/FIO_2 è aumentato entro 12 giorni.
 - Le cariche virali sono diminuite e si sono negativizzate entro 12 giorni dalla trasfusione con test ELISA specifico per SARS-CoV-2 e i titoli anticorpali neutralizzanti sono aumentati dopo la trasfusione.
 - L'ARDS si è risolta in 4 pazienti entro il giorno 12 dopo la trasfusione e 3 pazienti sono stati svezzati dalla ventilazione meccanica entro 2 settimane dal trattamento.

Corticosteroidi:

- La terapia corticosteroide non è raccomandata per la polmonite virale; tuttavia, l'uso può essere considerato nei pazienti con shock refrattario o sindrome da distress respiratorio acuto. (1) (7) (26) (62) (63) (64)

Vasodilatatori polmonari per via inalatoria

- Non ci sono prove a favore dell'uso di routine di vasodilatatori polmonari per via inalatoria (ad esempio, ossido nitrico, prostaciline) nell'insufficienza respiratoria acuta nei pazienti affetti da COVID-19. Da evitare i vasodilatatori per aerosol. (26) (60) (61)
- L'uso può essere preso in considerazione in singoli pazienti con ARDS come misura temporanea, quando i pazienti sviluppano un'ipossia refrattaria nonostante l'ottimizzazione della ventilazione e altre strategie salvavita. (26) (60)
- Se si utilizza ossido nitrico, si raccomanda una breve sperimentazione con criteri prestabiliti per proseguirne o interromperne l'uso. (26)(61)
- Ulteriori dati sull'efficacia clinica per il COVID-19 sono in fase di valutazione. (58) (59)

Fans:

- La FDA continua a studiare l'uso di FANS (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs - NSAIDs) nei pazienti con sintomi di COVID-19.(20)
 - È stata espressa la preoccupazione per un potenziale peggioramento dei sintomi di COVID-19, ma in questo momento mancano dati clinici per confermarla.(5)

- C'è una lettera pubblicata con una segnalazione aneddotica che suggerisce un legame tra ibuprofene e una maggiore espressione dell'ACE2 che potrebbe portare a risultati peggiori nei pazienti COVID- 19.(50)
- L'acetaminofene (paracetamolo, NDR) può essere considerato per il controllo della temperatura.(20) (26)
- Le raccomandazioni della campagna ESICM e SCCM Surviving Sepsis suggeriscono di utilizzare l'acetaminofene per il controllo della temperatura negli adulti con COVID-19 in fase critica che sviluppano febbre.(26)

Broncodilatatori

- La maggior parte dei pazienti con COVID-19 non ha bisogno di terapia con broncodilatatori per via inalatoria. Non vi è alcun ruolo per i broncodilatatori per via inalatoria nella gestione del COVID-19 a meno che il paziente non abbia un'asma o una malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) sottostante. (57) (61)
 - Gli inalatori a dose misurata (MDI) sono preferibili a causa del rischio di generazione di aerosol che possono aumentare il rischio di trasmissione virale con la terapia nebulizzata. (57) (61)
 - A causa delle preoccupazioni per l'interruzione della catena di approvvigionamento, alcune istituzioni stanno sviluppando un comune protocollo di riassegnazione del contenitore MDI per affrontare potenziali carenze. Un protocollo comune MDI dovrebbe enfatizzare l'igiene delle mani e la disinfezione a doppio contenitore ed evitare fonti involontarie di trasmissione. (57)

La comprensione del trattamento dei pazienti con COVID-19 è in costante e rapida evoluzione. Nuove informazioni sulla terapia farmacologica per SARS-CoV-2 continueranno ad emergere via via che vengono riportati nuovi dati clinici.

(traduzione a cura di Susanna Morgante susannamorgante@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
2. CDC Website: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
3. FDA Website: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/coronavirus-disease-2019-covid-19>.
4. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59(3):252–256. PMID: 1498565
5. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovich KA, et al. Interferon Alfacon-1 Plus Corticosteroids in Severe Acute Respiratory Syndrome: A Preliminary Study. *J Am Med Assoc* 2003;290(24):3222–3228. PMID: 14693875
6. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet* 2003;361(9371):1767–1772. PMID: 12781535
7. Jin Y., Cai, L., Cheng, Z. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res* 7, 4 (2020).
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* Published online January 24, 2020. PMID: 31986264
9. ClinicalTrials.gov website: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&term=&type=&rslt=&age_v=&gn_dr=&intr=remdesivir&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=.
10. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* 2018;9(2):1–15. PMID: 29511076
11. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sciences* 2020 May 1;248:117477. PMID: 32119961
12. Korea Biomedical Review website: <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>.
13. Gao J, T Zhenxue, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72-73. PMID: 32074550
14. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30:269–271. PMID: 32020029
15. Yao X, Ye F, Zhang M, 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 Mar 9. [Epub ahead of print] PMID: 32150618
16. World Health Organization (WHO). Coronavirus: landscape analysis of therapeutics as of 17 February 2020. Accessed March 16, 2020. Available on the World Wide Web at https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1.
17. Colson P, Rolain J, Lagier J, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020. [Epub ahead of print] PMID: 32145363
18. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58-60. PMID: 32147628
19. Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus

- pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar;43:185- 188. PMID: 32164085
20. FDA Website: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>.
 21. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. Edition 2.0, March 13, 2020.
 22. FDA Website: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds?utm_campaign=What%27sNew2020-03-24&utm_medium=email&utm_source=Eloqua.
 23. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *NEJM* 2020 Mar 18. [Epub ahead of print] PMID: 32187464
 24. Zhou F, Yu T, Du R, 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. [Epub ahead of print] PMID: 32171076.
 25. Xu X, Han M, LI T, et al. Effect treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv.20200300026.v1*
 26. ESICM, SCCM. Surviving sepsis campaign rapid guidelines of the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (pre-publication). Available on the World Wide Web at: <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>.
 27. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 20. [Epub ahead of print] PMID: 32205204
 28. Arabi YM, Deeb A, Al-Hameed, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis* 2019;81:184-190. PMID: 30690213
 29. Fox R. Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus* 1996;5 Suppl 1:S4-10. PMID: 8803903
 30. Ben-Zvi H, Kivity S, Langevitz P, et al. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:145-153. PMID: 21221847
 31. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020 Mar 10. [Epub ahead of print] PMID: 32173110
 32. Savarino A, Trani LD, Donatelli I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet* 2006;6:67-9. PMID: 16439323
 33. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23(2 Suppl 1):82-91. PMID: 8278823
 34. Amsden GW. 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. PMID: 15590715
 35. Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, et al. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res* 2010;11:90. PMID: 20591166
 36. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615. PMID: 20610825
 37. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:479-503. PMID: 22105373
 38. U.S. Army Medical Research and Development Command. Expanded access remdesivir (RDV; GS-5734). Retrieved March 18, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302766?term=remdesivir&draw=2&rank=3>.
 39. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Research* 2019;169:1-10. PMID: 31233808
 40. Regeneron Pharmaceuticals. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab in hospitalized

- patients with COVID-19. Retrieved March 24, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298?term=sarilumab&draw=3&rank=4>.
41. de Wit, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Feb 13. [Epub ahead of print] PMID: 32054787
 42. Ko W, Rolain J, Lee N, et al. Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 6. [Epub ahead of print] PMID: 32147516
 43. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020 Feb 24. [Epub ahead of print] PMID: 32094225
 44. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016;531:381–385. PMID: 26934220
 45. Kaletra (lopinavir; ritonavir) tablet and solution package insert. North Chicago, IL: AbbVie Inc; 2019 Dec.
 46. Aralen (chloroquine) package insert. Bridgewater, NJ: Sanofi-aventis U.S. LLC.; 2018 Oct.
 47. Plaquenil (hydroxychloroquine) package insert. St. Michael, Barbados: Concordia Pharmaceuticals, Inc.; 2017 Jan.
 48. Zithromax (azithromycin 250 mg and 500 mg tablets and azithromycin oral suspension) package insert. New York, NY: Pfizer Inc.; 2019 Apr.
 49. Credible Meds. COVID-19 experimental therapies and TdP risk. Retrieved March 24, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://crediblemeds.org/blog/covid-19-experimental-therapies-and-tdp-risk/>
 50. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print] PMID:32171062
 51. Peking University First Hospital. Favipiravir combined with tocilizumab in the treatment of Corona Virus Disease 2019. Retrieved March 24, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?cond=Coronavirus&intr=Tocilizumab&draw=2&rank=1>.
 52. Actemra (tocilizumab) injection package insert. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2019 Jun.
 53. Chen F, Chan KH, Jiang Y et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* 2004; 31:69-75. PMID: 15288617
 54. Yao TT, Qian JD, Zhu WY et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020 Feb 27. [Epub ahead of print] PMID: 32104907
 55. Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically proven medicines. *J Genet Genomics* 2020 Feb 13. [Epub ahead of print] PMID: 32173287
 56. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020;49(1).
 57. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Acute Care ISMP Medication Safety Alert. Special edition COVID-19. 2020 March;25(6):1-5.
 58. Massachusetts General Hospital. Nitric oxide gas inhalation therapy for mild/moderate COVID-19 (NoCovid). Retrieved March 30, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305457?cond=Coronavirus&intr=Nitric+Oxide&draw=2&rank=4>.
 59. Massachusetts General Hospital. Nitric oxide gas inhalation for Severe Acute Respiratory Syndrome in COVID-19 (NOSARSCoVID). Retrieved March 30, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306393?cond=Coronavirus&intr=Nitric+Oxide&draw=2&rank=2>.
 60. Department of Defense (DoD). DoD COVID-19 practice management guide: clinical management of COVID-19. March 23, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://www.health.mil/Reference->

61. American Association for Respiratory Care (AARC). SARS CoV-2 guidance document. Retrieved March 30, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2020/03/guidance-document-SARS-COVID19.pdf>.
62. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. [Epub ahead of print] PMID: 32167524
63. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl). 2020 Mar 5. [Epub ahead of print] PMID: 32149773
64. Lian J, Jin X, Hao S, et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. Clin Infect Dis. 2020 Mar 25. [Epub ahead of print] PMID: 32211844
65. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020 Mar 27. [Epub ahead of print] PMID: 32219428
66. Food and Drug Administration (FDA). Chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 coronavirus disease: emergency use authorization letter. Retrieved March 30, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#2019-ncov>.
67. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of chloroquine phosphate supplied from the strategic national stockpile for treatment of COVID-19 in certain hospitalized patients. Retrieved March 30, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#2019-ncov>.
68. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of COVID-19 in certain hospitalized patients. Retrieved March 30, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#2019-ncov>.
69. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020 DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
70. Miao M, De Clercq E, Li G. Clinical significance of chemokine receptor antagonists. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020 Jan;16(1):11-30. [Epub ahead of print] PMID: 31903790
71. CytoDyn. Press release. Retrieved April 2, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://www.cytodyn.com/newsroom/press-releases/detail/405/treatment-with-cytodyns-leronlimab-indicates-significant>
72. Assistance Publique – Hopitaux de Paris. Cohort multiple randomized controlled trials open-label of immune modulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients – sarilumab trial – CORIMUNO-19-SARI (CORIMUNO-SARI). Retrieved April 2, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324073?term=sarilumab&draw=3&rank=2>
73. Peking University First Hospital. Favipiravir combined with tocilizumab in the treatment of Corona Virus Disease 2019. Retrieved March 24, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?cond=Coronavirus&intr=Tocilizumab&draw=2&rank=1>
74. Beijing Chao Yang Hospital. Clinical trial of favipiravir tablets combine with chloroquine phosphate in treatment of novel coronavirus pneumonia. Retrieved April 2, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319900?term=favipiravir&draw=2&rank=9>
75. Shiraki K and Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacol Ther. 2020 Feb 22. [Epub ahead of print] PMID: 32097670
76. Regeneron. Press release. Retrieved April 2, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-begin-global-kevzarar-sarilumab-clinical>

77. Sanofi. Press release. Retrieved April 2, 2020. Available on the World Wide Web at: <http://www.news.sanofi.us/2020-03-16-Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kevzara-R-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19>
78. Kevzara (sarilumab) package insert. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis US. LLC; 2018 Apr.