

## Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso *off-label* è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

<p><b>Inquadramento</b></p> <p>Lopinavir/ritonavir (Kaletra® cp da 200/50 mg ; soluzione orale: (80 mg + 20 mg) / ml e farmaci equivalenti). È un inibitore delle proteasi boosterato con ritonavir. Ritonavir ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450, isoenzima 3A4, rallenta il metabolismo di lopinavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione si è dimostrata efficace nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.</p>	
<p><b>Perché alcune fonti indicano il lopinavir/ritonavir come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</b></p>	<p><b>Razionale</b></p> <p>Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV- ) possono inibire la replicazione virale inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus.</p> <p>Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con l'infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti.</p> <p>L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.</p>
<p><b>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</b></p>	<p><b>Studi clinici</b></p> <p>È disponibile qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS.</p> <p>Rispetto alla patologia da COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esistono evidenze aneddotiche e <i>case report</i> pubblicati su singoli pazienti; un <i>case report</i> su 5 pazienti affetti da COVID-19 trattati a Singapore, mostra che 3/5 hanno avuto una apparente buona e rapida risposta.</li> <li>- Una revisione della letteratura pubblicata nel 2020 (solo in lingua cinese) e riportata nella LG appena pubblicata in Cina sembra concludere per un'efficacia del lopinavir/ritonavir nel trattamento delle infezioni da coronavirus nel ridurre mortalità e consumo di glucocorticoidi <u>se somministrato precocemente</u>.</li> <li>- Sono in corso numerosi studi che coinvolgono lopinavir/ritonavir da solo o associato ad altri antivirali di cui si attendono i risultati nei prossimi mesi.</li> <li>- Il 18 marzo 2020 è stato pubblicato un RCT in aperto che ha confrontato lopinavir/ritonavir aggiunto alla <i>usual care</i> vs la sola <i>usual care</i> in pazienti (N = 199) ricoverati con polmonite da COVID-19, una SaO<sub>2</sub> ≤ 94%, una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mg Hg ed un punteggio mediano NEWS2 di 5. Complessivamente, l'aggiunta dell'antiretrovirale alla <i>usual care</i> non ha comportato un beneficio clinico in termini di riduzione di 2 punti sulla category scale a 7 punti che valuta lo stato di salute dei</li> </ul>

	<p>pazienti con malattie respiratorie gravi o di dimissione (esito primario dello studio). Un'analisi <i>post-hoc</i> condotta per valutare l'efficacia di LPV/r vs la sola <i>usual care</i> nei 2 sottogruppi di pazienti randomizzati entro 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi o dopo più di 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi non indica un beneficio clinico dell'antiretrovirale in nessuno dei due sottogruppi.</p> <p>La mortalità (esito secondario dello studio, per cui non è stato potenziato) mostra una differenza assoluta del 5,8% a favore di lopinavir che però non raggiunge la significatività statistica.</p> <p><b>In conclusione</b></p> <p>Considerati i limiti dello studio (numerosità del campione, mancato bilanciamento tra i bracci rispetto ad alcune caratteristiche, quali la gravità e l'onset dei sintomi al <i>baseline</i>), e le caratteristiche della casistica prevalente studiata, si può affermare che i risultati siano trasferibili principalmente ad una popolazione di pazienti COVID-19 con un quadro clinico grave e instabile (<math>SaO_2 \leq 94\%</math>, necessità di ricorrere all'ossigenoterapia o a tecniche di ventilazione meccanica e che hanno manifestato i sintomi della patologia da più di 12 giorni). In tali pazienti la somministrazione di lopinavir/r non ha dimostrato un beneficio clinico rispetto alla <i>usual care</i>. La mortalità (esito secondario per la quale lo studio non era stato dimensionato) non è stata significativamente diversa rispetto al controllo pur mostrando un trend a favore del trattamento.</p> <p>I risultati dello studio non sono trasferibili a pazienti con un quadro clinico stabile e di minore gravità e che iniziano precocemente il trattamento, per i quali ancora non esistono dati consistenti che possano confermare o confutare l'efficacia e il rapporto rischio/beneficio del farmaco.</p>
<p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>	<p><b>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</b></p> <p><b>Nell'attuale fase di emergenza, considerate le premesse sopra descritte, l'uso terapeutico del lopinavir/ritonavir può essere considerato, limitandolo ai pazienti COVID-19 di minore gravità, gestiti sia a domicilio sia in ospedale in particolare nelle fasi iniziali della malattia.</b></p> <p>Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare <b>le associazioni farmacologiche</b>, in particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450 o a farmaci che prolungano il QT.</p> <p><b>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</b></p> <p>Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia.</p> <p><b>Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</b></p>
<p><b>A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?</b></p>	<p><b>Dosaggio consigliato</b></p> <p><b>lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp      2 cp x 2/die assunto col cibo</b> (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os)</p> <p>Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf</a></p>

<p><b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?</b></p>	<p><b>Modalità di prescrizione</b></p> <p>Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo.</p> <p>Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all' emergenza COVTD-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura.</p> <p>La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.</p> <p>Trattandosi di un uso <i>off label</i> è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.</p>
<p><b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b></p>	<p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh)</li> <li>- Interazioni farmacologiche</li> </ul> <p>La combinazione LPV/r non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante.</p> <p>I più comuni eventi avversi associati alla terapia con lopinavir/ritonavir nella fase iniziale della somministrazione sono diarrea e nausea (molto comuni: <math>\geq 1/10</math>), e vomito (comune: <math>\geq 1/100</math>).</p> <p>L'utilizzo di lopinavir/ritonavir compresse non è controindicato in gravidanza. Kaletra® soluzione orale è controindicato nelle donne in gravidanza e nei bambini di età inferiore ai 14 giorni, a causa del possibile rischio di tossicità dell'eccepiante glicole propilenico.</p>
<p><b>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</b></p>	<p><b>Principali Interazioni</b> (da scheda tecnica):</p> <p>Lopinavir e ritonavir sono entrambi inibitori di CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi.</p> <p>Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450 e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>.</p>
<p><b>Studi in corso in Italia</b></p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA  <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</a></p>
<p><b>Bibliografia</b></p>	<p>Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf</a></p> <p>Kim Y et Al: Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor, PLoS Pathog. 2016 30;12(3). <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814111/pdf/ppat.1005531.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814111/pdf/ppat.1005531.pdf</a></p> <p>Young B E et Al Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore Marzo 2020 <a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688">https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688</a></p> <p>Jaegyun Lim et Al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR Febbraio 2020 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/</a></p> <p>Ying-Hui Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Military Medical Research 2020, <a href="https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6">https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6</a></p> <p>Cao B et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020, march 18 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. <a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true</a></p>