



TRATTAMENTI UTILIZZABILI NEI PAZIENTI COVID-19 NEL SETTING OSPEDALIERO

Sulla base delle numerose evidenze scientifiche accumulate negli ultimi mesi di pandemia COVID-19 per il trattamento dei soggetti ospedalizzati con COVID-19 l'attuale standard di cura è rappresentato dall'utilizzo di corticosteroidi ed eparina.

Desametasone

L'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura nei pazienti ricoverati per COVID grave che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica).

Sulla base di una metanalisi degli studi disponibili ed in particolare dei dati provenienti da importanti studi randomizzati (quali RECOVERY e SOLIDARITY) è l'**unico trattamento** farmacologico che ha dimostrato un beneficio in termini di **riduzione della mortalità**. EMA, in data 18 settembre 2020, a conclusione di una procedura di *referall*, ha approvato l'utilizzo del desametasone nel trattamento di soggetti, adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età e con un peso di almeno 40 kg) affetti da COVID-19 che necessitano di ossigenoterapia supplementare (sia ossigenoterapia standard sia in ventilazione meccanica). Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole, suggerendo un effetto complessivo di classe.

Per maggiori informazioni anche relativamente ai dosaggi raccomandati e alla durata del trattamento si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc.

Eparine

L'utilizzo delle eparine può prevedere due differenti condizioni:

- **Uso a dosaggio profilattico** (in accordo alle rispettive indicazioni registrate)
L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG in assenza di controindicazioni. Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia a pazienti ricoverati, sia a pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA. Tale uso può essere considerato uno standard di cura.
- **Uso a dosi intermedie/alte**
L'uso a dosi intermedie/terapeutiche nei casi gravi di COVID-19, classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, può essere considerato valutando il rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente. In particolare, livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC ≥ 4 , della ferritina elevata (> 1000 mcg/L) o un BMI elevato (>30) sembrano essere elementi identificativi di condizioni nella quali l'utilizzo di dosi intermedie/elevate correla con il beneficio clinico anche se non esistono prove da RCT.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_update_01_26.11.2020.pdf/0ae7552a-2bee-3981-eeeb-ae3acc8abe6e.

Remdesivir

Il remdesivir è un farmaco antivirale approvato con autorizzazione condizionata da EMA (*conditional approval*) per il *trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare*. Remdesivir non può essere considerato uno standard di cura consolidato in quanto i dati attualmente disponibili non sono concordanti e complessivamente non dimostrano un chiaro beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica.

AIFA ha stabilito pertanto che l'utilizzo del remdesivir può essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto benefici/rischi, nei soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.

Tutti gli studi concordano sulla mancanza di efficacia nei pazienti più gravi (che richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso device ad alti flussi, ventilazione meccanica -non invasiva/invasiva- o ECMO).

Sebbene nel sottogruppo di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) dello studio registrativo ACTT-1 sia stata dimostrata una riduzione del tempo al recupero e della mortalità, tale risultato non è stato confermato dallo studio Solidarity e dalla metanalisi dei quattro studi disponibili condotta dall'OMS. Sulla base di tali evidenze l'OMS ha formulato una raccomandazione NEGATIVA DEBOLE sull'utilizzo di tale farmaco nell'intera popolazione dei pazienti con COVID-19 a prescindere dalla gravità (*"We suggest against administering remdesivir in addition to usual care for the treatment of patients hospitalised with covid-19, regardless of disease severity; weak or conditional recommendation. A living WHO guideline on drugs for covid-19 | The BMJ"*).

Gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni ed il trattamento a 10, sia nei pazienti con malattia moderata sia nella coorte di malattia grave.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_update01_26.11.2020.pdf/242569e8-5ab0-70e6-bd74-9ee3937922b2.

Altri trattamenti

L'uso di farmaci immunomodulatori è tuttora in corso di sperimentazione clinica e non è attualmente possibile definire linee di indirizzo; il loro utilizzo dovrebbe pertanto essere circoscritto all'interno di studi clinici randomizzati. Recentemente FDA ha concesso l'*Emergency Use Authorization* (EUA) per l'utilizzo di baricitinib (inibitore di JAK) in associazione a remdesivir per il trattamento dei soggetti affetti da COVID-19 che richiedono ossigenoterapia supplementare, ventilazione meccanica o ECMO). I dati relativi all'utilizzo di tale combinazione, non ancora pubblicati, non sono al momento sufficienti a raccomandarne l'utilizzo nella pratica clinica.

Evidenze disponibili da studi clinici relativi all'utilizzo di altri agenti immunomodulatori, quali gli anti IL-6 (tocilizumab e sarilumab) non sembrano mostrare un beneficio clinico. Tuttavia sono necessarie ulteriori evidenze per poter definire in maniera conclusiva il ruolo di questi farmaci nella gestione del COVID-19 nei diversi scenari clinici.

**LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI DA UTILIZZARE I
N AMBITO OSPEDALIERO**

Farmaco		Note
Desametasone	●	Standard di cura in soggetti che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica)
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio profilattico	●	Uso raccomandato, in assenza di controindicazioni specifiche, nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità.
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto	●	Uso da considerare nei casi gravi di COVID-19 (classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia) valutando il rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente.
Remdesivir	●	Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni
Terapie immunomodulanti (anti-JAK, anti-IL1, anti-IL6)	●	Non raccomandato nella pratica clinica*
Idrossiclorochina/cloroquina +/- antibiotico-terapia	●	Non raccomandato nella pratica clinica**
Lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	●	Non raccomandato nella pratica clinica***
Uso routinario di antibiotici	●	Non raccomandato
<p><i>Legenda: verde = standard di cura; giallo = utilizzabile in casi selezionati; rosso= non raccomandato nella pratica clinica</i></p> <p><i>* l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici</i></p> <p><i>** l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici sul territorio</i></p> <p><i>*** Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</i></p>		