

**29 APRILE 2020**

# ***TERAPIE COVID***

## ***CONSENSUS CONFERENCE***



## INTRODUZIONE DI SCENARIO

Le informazioni che arrivano dai medici esperti che stanno lottando in tutto il mondo contro l'infezione COVID-19 stanno descrivendo un preciso decorso clinico che denota tre distinte fasi:

1. Una fase “virale” iniziale, durante la quale il virus si moltiplica nelle cellule dell'ospite e crea diversi sintomi come malessere generale, febbre e tosse. Se si riesce a bloccare la malattia in questa fase il decorso è assolutamente benigno. Fatto salvo la circostanza in cui il paziente addirittura può attraversare questa fase anche senza sintomi e conseguenze di alcun tipo.

2. Una fase “mista” (IIA e IIB) in cui oltre agli effetti diretti del virus sull'ospite, iniziano a manifestarsi gli effetti indotti dalla risposta immunitaria dell'ospite stesso. In questa fase infatti la malattia si sta diffondendo nell'ospite causando diverse conseguenze a livello polmonare, fra cui alterazioni di morfologia e funzionamento. La sintomatologia respiratoria è causata da una polmonite interstiziale spesso di entrambe i polmoni che può successivamente aggravarsi dando inizio alla terza fase.

3. Una terza fase “infiammatoria” che in un numero limitato di persone, può evolvere verso una situazione grave dominata da una violenta infiammazione immunitaria (definita tempesta citochinica) dovuta alle molte citochine proinfiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$ ) prodotte dal paziente stesso, che determina le conseguenze più pericolose. A questo punto i danni a livello polmonare locale e quelli a livello sistemico diventano importanti, con problemi di trombosi diffusa dei piccoli vasi arteriosi e venosi e lesioni polmonari permanenti (fibrosi polmonare), che possono portare alla morte il paziente in breve tempo.

È evidente che le scelte terapeutiche dovrebbero mirare ad obiettivi diversi a seconda della fase di malattia e si comprende come non conoscendo questa evoluzione, nelle fasi iniziali della pandemia, ci fossero molti pareri discordanti sugli effetti delle terapie.

È ora il momento di mettere al confronto gli esperti su come procedere oggi e domani negli ospedali e nei territori, allineando i comportamenti a livello nazionale.

Nonostante l'importanza dei provvedimenti di lockdown e distanziamento sociale in termini di prevenzione, per il futuro sarà altrettanto importante arrivare ad un consensus su un protocollo di terapia che possa contenere, gestire ed aiutare la guarigione della malattia in attesa di una terapia specifica o del vaccino. Per fare ciò la medicina e la ricerca devono coordinarsi partendo dalle esperienze comuni, dal riposizionamento dei farmaci attualmente utilizzati, dai protocolli attualmente in uso, dalle sperimentazioni in corso, dagli studi retrospettivi e prospettici, dalla validazione dei test in uso e dalle prospettive future al riguardo. Abbiamo ritenuto per questo fondamentale, riunire in call conference i maggiori esperti italiani che hanno combattuto in prima linea la pandemia, per un scambio di idee ed una condivisione di "proven practices" per valutare la possibilità di stilare un consensus paper da aggiornare progressivamente.

### **RIPOSIZIONAMENTO DEI FARMACI NEI VARI PROTOCOLLI E RAZIONALI D'USO**

Secondo gli esperti intervenuti in questa fase si sta ancora cercando di individuare i migliori approcci da mettere in campo, sia per quanto riguarda la scelta sanitaria sia per quanto riguarda quella farmacologica. Nonostante però, nelle diverse regioni e nei diversi ospedali si stiano applicando approcci differenti alla malattia per affrontare l'emergenza, si è creato giustamente un filo diretto tra AIFA e le covid-task force delle singole regioni, un binomio che è stato in grado di affrontare le principali criticità. Un approccio che ha puntato molto sulla comunicazione dei dati e delle esperienze, e che è stato quindi in grado di mettere a disposizione degli addetti ai lavori e dei decisori politici le evidenze scientifiche in grado di portare un contributo pratico alla lotta al coronavirus.

Nel corso degli interventi sono state inoltre messi a paragone i primi e differenti approcci delle Regioni, evidenziando come quelle meno colpite nella fase iniziale dell'epidemia abbiano potuto concentrarsi sugli aspetti secondari dell'epidemia, mentre quelle più colpite si siano concentrate sugli aspetti primari come i protocolli di messa in sicurezza degli ospedali e del personale sanitario.

Una metodologia che ha permesso di agire, ricercare e capire meglio come combattere il covid contemporaneamente nelle diverse fasi della sua criticità.

## **ANALISI RETROSPETTIVE DEI CASI E TERAPIE ATTUATE AD OGGI: QUALI ESPERIENZE?**

Tutti gli esperti intervenuti hanno concordato sul fatto che ancora nessun trial scientifico ha dato risultati convincenti e soprattutto definitivi sulle terapie per contrastare Covid-19. Nonostante siano stati sottoposti a sperimentazione una enorme quantità di molecole diverse, nessuno studio è ancora conclusivo, sia perché molti di questi farmaci non si sono mostrati efficaci sia perché in tempi così brevi non si possono raccogliere sufficienti dati per una certezza scientifica. I farmaci su cui la comunità scientifica ha incentrato le proprie ricerche sono soprattutto i farmaci antivirali, che ancora però non danno risultati importanti. Molti studi invece si concentrano oramai sugli anticorpi monoclonali in grado di combattere il virus e questi nonostante siano in una fase iniziale stanno dando risultati molto incoraggianti. Anche gli interferoni sono sottoposti a test con buoni risultati.

Però gli esperti intervenuti hanno voluto sottolineare che ad oggi non esiste un farmaco certo e unico.

Il tempo, anche se poco, ancora non ha fornito risposte certe anzi ha anche aumentato i dubbi sui farmaci utilizzati sino ad ora, come nel caso dell'idrossiclorochina. Secondo gli esperti intervenuti se all'inizio della pandemia questo farmaco veniva somministrato a tutti i pazienti adesso gli esperti sono più scettici perché i dati sono contraddittori. Gli esperti delle varie regioni quindi non credono, fino ad evidenze scientifiche certe, che questo farmaco (idrossiclorochina) possa essere definitivamente considerato efficace per tutti i pazienti. Stesso ragionamento vale per tutti i farmaci che possono combattere il virus nella fase 1 della malattia, in attesa degli studi conclusivi sull'antivirale remdesivir. Diverso discorso invece per gli anticoagulanti (eparine a basso peso molecolare) che esperienze sul campo diffuse in tutta Italia mostrano che, possa aiutare significativamente i pazienti ad evitare le complicazioni legate alle fasi più gravi della malattia.

Molto discusso è stato l'utilizzo dell'antibiotico Azitromicina, il cui utilizzo è previsto in alcune regioni in prima battuta, ma che sia le evidenze attuali sia il panel di esperti presente al webinar ha sconsigliato come inappropriato e in alcuni casi a rischio di gravi eventi avversi.

Anche se non esistono protocolli avallati da AIFA, quanto piuttosto schede indicative, seppur dettagliate, sono oramai presenti schemi numerosi di esperti regionali che indicano gli antinfiammatori e gli anticoagulanti come ausili importanti già nelle prime fasi della malattia.

Di seguito uno schema di sintesi su tutte le terapie affrontate in discussione e utilizzate ad oggi.

In attesa di farmaci specifici antivirali che saranno la vera cura per Covid-19, riportiamo qui una breve sintesi di esperienze empiriche emerse dalla pratica clinica internazionale, sulle terapie attualmente disponibili:

1. Cloroquina ed Idrossicloroquina da utilizzare sia nei pazienti ospedalizzati, sia in quelli in isolamento domiciliare: negli studi di laboratorio essi hanno dimostrato di possedere un'attività contro i coronavirus che sembra confermarsi ampiamente nell'attuale impiego empirico.

Fondamentale la prescrizione in base alle indicazioni del medico e delle avvertenze della scheda tecnica del farmaco.

2. Paracetamolo da utilizzare per il controllo della temperatura corporea. In caso di intolleranza uso di antinfiammatori (es° ibuprofene, Ketoprofene o altri), da utilizzare alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile. Fondamentale la prescrizione in base alle indicazioni del medico e delle avvertenze della scheda tecnica del farmaco.

3. Eparine a basso peso molecolare da utilizzare per la profilassi del tromboembolismo venoso per tutti i pazienti a rischio tromboembolico con COVID-19 (in particolare se immobilizzati in terapia intensiva o anziani allettati). Fondamentale la prescrizione in base alle indicazioni del medico e delle avvertenze della scheda tecnica del farmaco.

4. Corticosteroidi (metilprednisolone) da utilizzare solo in pazienti con sintomi da deficit surrenale o in condizioni cliniche selezionate (in fase 2° o 3°). Fondamentale la prescrizione in base alle indicazioni del medico e delle avvertenze della scheda tecnica del farmaco.

5. Antibiotici (betalattamici) da utilizzare solo nei casi in cui vi sia una sovrainfezione batterica accertata che non è infrequente (polmonite da pneumococco o stafilococco). Fondamentale la prescrizione in base alle indicazioni del medico e delle avvertenze della scheda tecnica del farmaco.

6. Gli Antivirali disponibili (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat) non sembrano dare risultati allo stato attuale anche se questo potrebbe dipendere dal fatto che ad oggi sono stati utilizzati forse in fase troppo avanzata di malattia. Comunque gravati da importanti eventi avversi. Fondamentale la prescrizione in base alle indicazioni del medico (solo specialista) e delle avvertenze della scheda tecnica del farmaco.

7. I farmaci biologici ad azione anti-infiammatoria (Tocilizumab, Sarilumab, Anakinra, Emapalumab) hanno indicazione in un trattamento precoce di pazienti con in fase 2-3 (attenta valutazione di persistenza infiammatoria nei pazienti in ventilazione meccanica o infezioni non controllate). Sono farmaci ad utilizzo ospedaliero quindi la prescrizione avverrà in base alle indicazioni del medico e delle avvertenze della scheda tecnica del farmaco. Nel caso non si possa disporre di Tocilizumab nella formulazione endovenosa, c'è la possibilità di utilizzo della formulazione sottocute seppure con poca esperienza d'impiego ad oggi.

8. Sperimentazioni su un possibile utilizzo della Colchicina sono partite da pochi giorni.

9. Sperimentazioni su un possibile utilizzo di anticorpi monoclonali sono partite con molte aspettative.

#### **SITUAZIONE SPERIMENTAZIONI AUTORIZZATE DA AIFA**

22/04/2020 - BARCIVID – Studio sull'utilizzo di baricitinib

22/04/2020 - INHIXACOVID – Studio sull'utilizzo di enoxaparina

20/04/2020 - ColCOVID – Studio sull'utilizzo di colchicina

11/04/2020 - COLVID-19 – Studio randomizzato sull'utilizzo di colchicina

08/04/2020 - Hydro-Stop - somministrazione precoce di idrossiclorochina - ASUR-AV5  
Ascoli Piceno

30/03/2020 - Tocilizumab 2020-001154-22 (tocilizumab) - F. Hoffmann-La Roche Ltd. -

27/03/2020 - RCT-TCZ-COVID-19 (tocilizumab) - AUSL – IRCSS di Reggio Emilia

26/03/2020 - Sarilumab COVID-19 (sarilumab) - Sanofi-Aventis Recherche & Développement

25/03/2020 - Sobi.IMMUNO-101 (emapalumab/ anakinra) - SOBI

22/03/2020 - TOCOVID-19 (tocilizumab) - Istituto Nazionale Tumori, IRCSS, Fondazione G. Pascale di Napoli

11/03/2020 - GS-US-540-5773 (remdesivir) - Gilead

11/03/2020 - GS-US-540-5774 (remdesivir) – Gilead

## **CONSENSUS PAPER PER UN PROTOCOLLO NAZIONALE DI CURE OSPEDALIERE E CURE DOMICILIARI**

L'AIFA chiede prudenza e insiste sulla limitatezza dei dati a oggi disponibili. Di conseguenza la posizione condivisa da tutti gli esperti è che ad oggi nessun farmaco può essere proposto se non attraverso purtroppo scelte empiriche. La parola d'ordine quindi per tutti è ancora: cautela, poichè un protocollo unico in questo momento porterebbe più danno che beneficio. La strada più giusta da seguire è quella già intrapresa: ricerca attraverso protocolli di studio ben costruiti e snelli per ottenere dati certi e condivisi a breve.

Se la medicina ospedaliera grazie al lavoro di condivisione delle esperienze delle singole regioni sembra aver consolidato un approccio, la medicina territoriale si sente abbandonata. Gli esperti MMG intervenuti nel webinar hanno sottolineato che dopo diversi mesi dall'inizio dell'emergenza non esiste un protocollo nazionale personalizzato per le loro aree di intervento, né hanno ricevuto indicazioni Nazionali su come approcciare i pazienti. Alcune regioni si sono attivate per sopperire a questa mancanza ma le organizzazioni nazionali di MMG vogliono risposte univoche per tutto il territorio Nazionale. Queste organizzazioni stanno nelle ultime settimane facendo un'indagine campionaria, con metodologia adeguata, per capire gli approcci farmacologici adottati sui pazienti infetti curati territorialmente, raccogliendo indicazioni utili sui risultati ottenuti. Una volta completata la raccolta dati renderanno pubblico il documento per riuscire a delineare da soli un protocollo efficace e condiviso su tutto il territorio nazionale.

