



GESTIONE CLINICO-TERAPEUTICA DEL PAZIENTE CON COVID-19 E TERAPIE SPERIMENTALI

*UOC di Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza
Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro
Direttore Prof. Giovambattista De Sarro*

GESTIONE CASO SOSPETTO

Link
epidemiologico



Sintomatologia



Caso sospetto

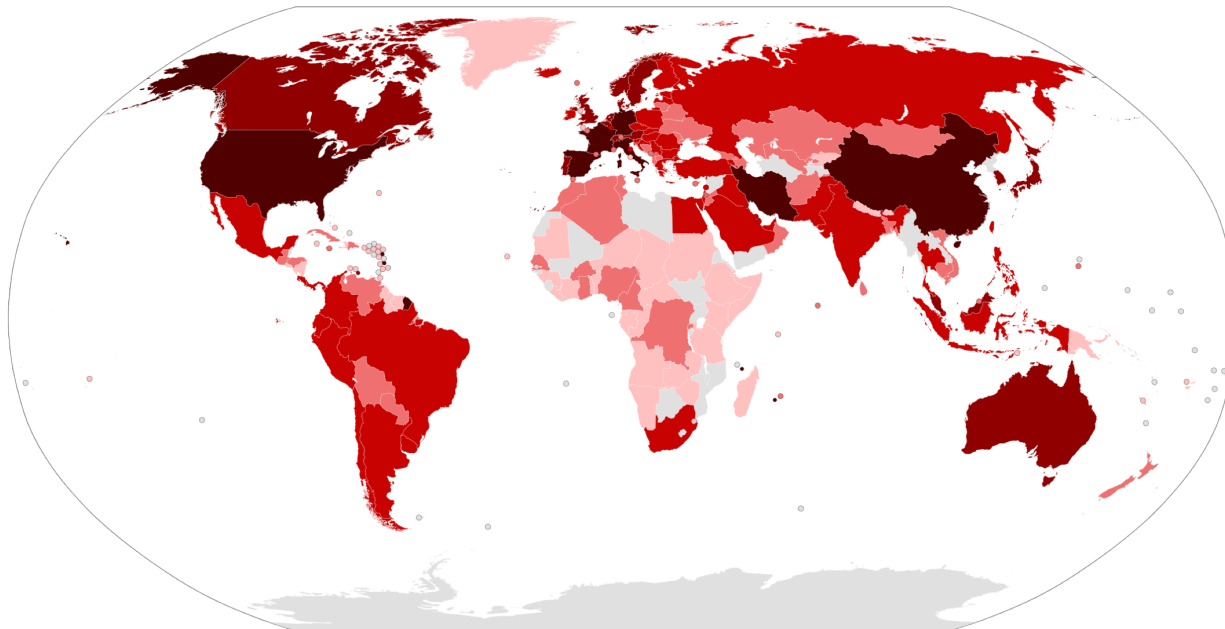
Regola principale: distanziamento sociale e isolamento!

Impedire l'accesso privo di sorveglianza alle strutture sanitarie

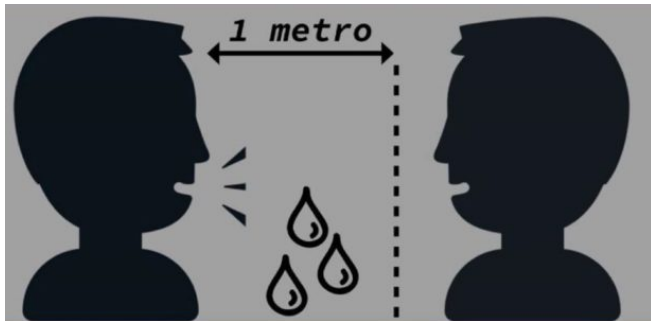
LINK EPIDEMIOLOGICO

ESPOSIZIONE AL RISCHIO NEGLI ULTIMI 14-21 GIORNI

- Contatto “stretto” con caso confermato o probabile di infezione da COVID-19
- Aver lavorato o frequentato struttura sanitaria che ha avuto in carico pazienti con infezione da COVID-19
- Residenza in un Paese/area in cui è segnalata trasmissione locale



DEFINIZIONE CONTATTO STRETTO



Contatto “faccia a faccia” o permanenza in luogo chiuso con caso sospetto o confermato di COVID-19



Operatore sanitario che ha assistito un caso sospetto o confermato di COVID-19



Coabitazione con caso sospetto o confermato di COVID-19

IL RUOLO DEI MMG-CASO SOSPETTO

L'obiettivo della presa in carico da parte della medicina del territorio è di evitare che i pazienti con infezione respiratoria acuta con sospetta infezione da COVID-19 si rechino autonomamente presso gli ambulatori o i Pronto Soccorso.

Chiamare la Centrale Operativa 118 per il trasporto in sicurezza di sospetta infezione da SARS-CoV2, previo contatto con l'U.O. di Malattie infettive ricevente e con trasporto che eviti le aree del PS



SCHEDA TRIAGE MMG

**SCHEDA DI VALUTAZIONE MEDICINA GENERALE
INFEZIONI VIE RESPIRATORIE SUGGESTIVE RISCHIO COVID-19**

NEI CASI SOSPETTI CONTATTARE IL NUMERO (*) _____ ED INVIARE LA SCHEDA
VIA MAIL(*) A _____ O VIA FAX(*)
AL _____ PER L'ATTUAZIONE DELLE PROCEDURE SUCCESSIVE

(*) INSERIRE NUMERO, MAIL, FAX COMUNICATI DA AZIENDA SANITARIA/REGIONE

MEDICO _____ LUOGO _____ DATA / / ORA _____

DATI PAZIENTE	
Cognome _____	Nome _____
Data Nascita _____	Luogo Di Nascita _____
Residenza Via _____	N. _____
Comune _____	Prov. _____ Tel./Cell. _____
Numero dei conviventi _____	

**VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA DI PAZIENTE SINTOMATICO
PER AFFEZIONI VIE RESPIRATORIE**

SOGGIORNO IN PAESE/LOCALITÀ A RISCHIO:
 SI NO NON NOTO
 SE SI SPECIFICARE
 PAESE _____
 DATA DI PARTENZA DALLA ZONA A RISCHIO ____/____/____

ESPOSIZIONE A CASI ACCERTATI (vivi o deceduti) SI NO

ESPOSIZIONE A CASI SOSPETTI O AD ALTO RISCHIO (CASI PROBABILI) SI NO

CONTATTI CON PERSONE RIENTRATE DA PAESE/LOCALITÀ A RISCHIO SI NO

CONTATTI CON FAMILIARI DI CASI SOSPETTI SI NO

**SE RISPOSTO SI AD UNO DEI PRECEDENTI, CONTATTARE 118
SE NO PROCEDERE A VALUTAZIONE CLINICA**

SCHEDA TRIAGE MMG

VALUTAZIONE CLINICA TELEFONICA PAZIENTE FEBBRILE

DATA DI COMPARSA DEI SINTOMI: ___ / ___ / ____

Temperatura corporea superiore a 38°C: SI _____ °C NO

Nel caso di presenza di anche 1 solo elemento tra i seguenti, si allerta direttamente 118/112

Coscienza alterata

Pressione sistolica bassa se valutabile dal paziente (minore o uguale 100)

Ha difficoltà a respirare a riposo

Nel caso non sussistano le condizioni precedenti, si procede come segue:

Valutazione delle condizioni di rischio note al medico o confermate telefonicamente

- Malattie Polmonari
- Malattie cardiache
- Malattie renali
- Malattie sistema immunitario
- Malattie oncologiche
- Malattie metaboliche
- Gravidanza
- Isolamento sociale (vive solo, e/o senza fissa dimora)
- Non autosufficiente
- Operatore sanitario

Valutazione Stato vaccinale noto al medico o confermato telefonicamente

- Vaccinato antinfluenzale
- Vaccinazione antipneumococco
- Nessuna delle precedenti vaccinazioni

Valutazione clinica

Il respiro è lento (provare a indicare al paziente/convivente come misurare la frequenza respiratoria e ottenere il dato)

Il respiro è accelerato (provare a indicare al paziente/convivente come misurare la frequenza respiratoria e ottenere il dato)

Ha difficoltà a respirare dopo un lieve sforzo (alzarsi dalla sedia/letto), si affatica a camminare o non sta in piedi

Il paziente è tachicardico (indicare al paziente/convivente come misurare la frequenza cardiaca, verificare se disponibilità di App cellulare, cardiofrequenzimetro da polso utili allo scopo, ottenere il dato)

Il paziente ha segni di cianosi periferica (suggerire controllare colore letto ungueale e tempo di refill dopo digitopressione, colore cute e labbra)

Valutare la capacità del paziente di parlare al telefono e il coordinamento con la respirazione

Se il processo diagnostico (condizioni di rischio, dato vaccinale e quadro clinico) è suggestivo di sospetto impegno polmonare (polmonite) si richiede attivazione del 118/112 o servizio attrezzato per valutazione domiciliare secondo direttive regionali.

In caso contrario valutare tempi e modalità per rivalutazione telefonica del caso, con informazioni chiare e

SCHEDA TRIAGE MMG

concordate con il paziente, forti del patto fiduciario, disincentivare iniziative di ricorso autonomo ai servizi sanitari (Pronto Soccorso, Ambulatorio Medico di Famiglia, Continuità Assistenziale) in assenza di contatto con i numeri di pubblica utilità su Coronavirus (1500 Ministero, numeri verdi regionali) o con il proprio medico curante.

Nel caso in cui il paziente:

Respira normalmente

È in grado di rimanere in piedi

È in grado di svolgere le normali attività (vestirsi, lavarsi, lavori in casa)

Ma sintomatico

Tosse Mal di gola Dolori muscolari Malessere generale Anoressia Vomito Cefalea

Suggerire isolamento e riduzione dei contatti, uso di mascherine (**), guanti (**) a protezione dei conviventi, lavaggio frequente delle mani, areazione frequente degli ambienti, valutare tempi e modalità per rivalutazione telefonica del caso, con informazioni chiare e concordate con il paziente, forti del patto fiduciario, disincentivare iniziative di ricorso autonomo ai servizi sanitari (Pronto Soccorso, Ambulatorio Medico di Famiglia, Continuità Assistenziale) in assenza di contatto con i numeri di pubblica utilità su Coronavirus (1500 Ministero, numeri verdi regionali) o con il proprio medico curante.

(**) Ottenere informazioni dalla Azienda Sanitaria o dalle Farmacie, competenti per territorio, sulla possibile fornitura/distribuzione dei dispositivi indicati, per comunicarla al paziente.

RUOLO 112/118

Numero Unico Emergenza



1. Triage telefonico: conferma del caso sospetto
2. Comunicazione diretta alla UO di Malattie Infettive di riferimento territoriale per concordare modalità di trasporto e tempi di arrivo
3. Trasferimento dei casi in ambulanza

Trasporto:

- Ambulanza con spazio tra vano autista e vano paziente
- Personale con DPI (maschera secondo procedura, protezione facciale, tuta protettiva, doppi guanti non sterili, occhiali protettivi)
- Paziente deve indossare **maschera chirurgica**
- Decontaminazione dopo l'utilizzo dell'ambulanza



PRONTO SOCCORSO



Percorso dedicato ai pazienti con sintomi respiratori

Accesso immediato all'UO di Malattie Infettive

- Operatori: corretto utilizzo DPI
- Paziente: mascherina chirurgica
- Disinfezione e smaltimento rifiuti

TAMPONE DOMICILIARE



Qualora il 118 venga attivato da MMG/PLS/CA/Operatore di Sanità pubblica o direttamente per un soggetto che rientra nella definizione di caso sospetto di COVID-19 ma che non presenta sintomi tali da richiedere l'ospedalizzazione, l'operatore valuta l'opportunità di eseguire il tampone a domicilio del paziente. In caso sia opportuno procedere con il prelievo domiciliare sarà attivata l'auto medica con infermiere reperibile che una volta recatosi a domicilio del paziente sarà munito degli idonei DPI provvede all'effettuazione del tampone, al suo idoneo confezionamento, alla compilazione della Scheda prelievo domiciliare tampone rinofaringeo e orofaringeo per ricerca SARS-CoV2 e al trasporto del materiale c/o il laboratorio di microbiologia.

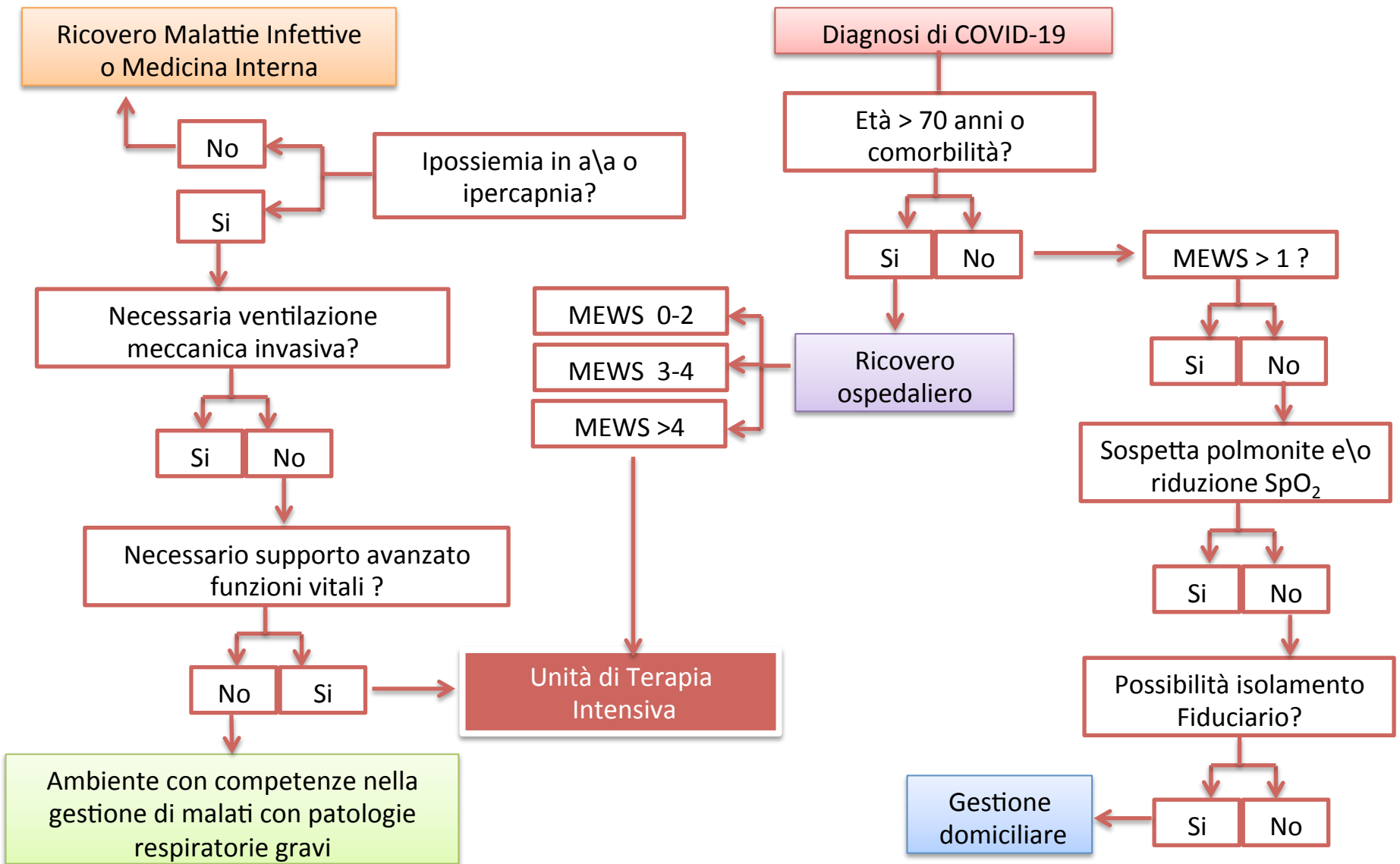
DEFINIZIONE DI CASO COVID-19

Caso con conferma di laboratorio per infezione da COVID-19 effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità o presso i laboratori di riferimento regionali, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici presentati

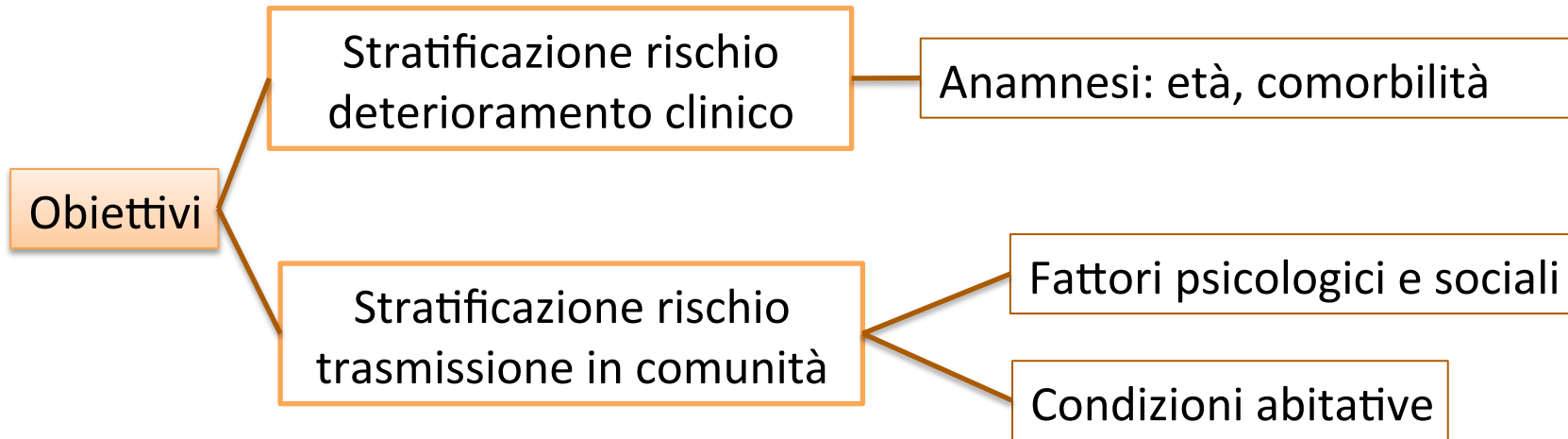
Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Ufficio 5: Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale. Aggiornamento Circolare 22.02.2020. Allegato 1. Definizione di caso di COVID-19 per la segnalazione.

Available at http://www.inmi.it/wp-content/uploads/2020/02/Aggiornamento_Circolare_220220201-Copia.pdf,

SETTING DELLE CURE

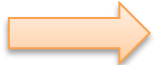


MALATTIA NON COMPLICATA



Il paziente con basso rischio di deterioramento e basso rischio di trasmissione, potrebbe essere **gestito in isolamento domiciliare**

GESTIONE DOMICILIARE



- Camera singola ben ventilata
- Bagno privato (se possibile) e accurata e frequente igiene delle mani
- Limitazione dei movimenti del paziente nell'abitazione
- Maschera chirurgica
- Utensili dedicati
- Disinfezione delle superfici
- Corretto smaltimento rifiuti
- Aggiornamento telefonico condizioni paziente
- Se necessario *caregiver*, questo deve essere in buona salute e senza fattori di rischio
- Automonitoraggio per il caregiver

CONTROLLO DELL'INFEZIONE DURANTE IL RICOVERO

Misure di prevenzione

Precauzioni standard

Isolamento droplet

Isolamento da contatto

- Doppi GUANTI
- SOPRACAMICE
- FILTRANTE FACIALE FFP2/3
- MASCHERA/PIANO FACIALE/OCCHIALI

Ulteriori misure

Stanze singole con area filtro

Lista degli operatori che accedono alla stanza durante ogni turno

Protocollo vestizione-svestizione affisso sulla porta della stanza dove è ricoverato il paziente

Procedure aziendali per esecuzione indagini di diagnostica per immagini

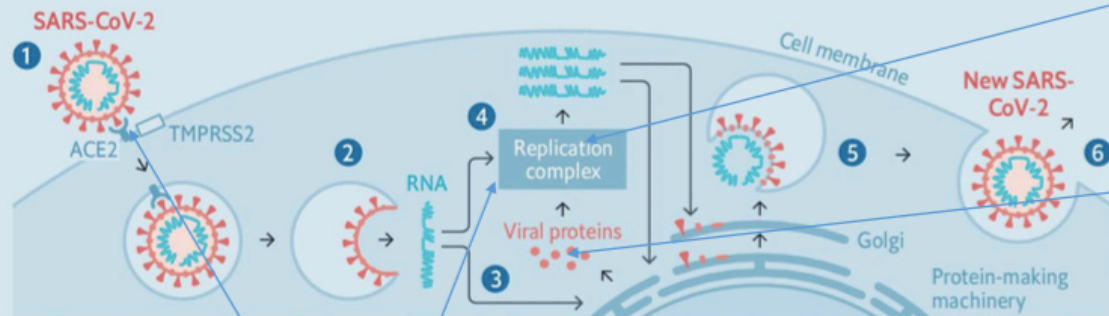
Nessuna visita

Trasporto campioni ad un livello di biosicurezza 2 (BSL-2)

Evitare o quantomeno limitare le procedure in grado di aerosolizzare le secrezioni respiratori e del paziente infetto

TARGET TERAPEUTICI

How SARS-CoV-2 replicates itself in the cells of those infected



1 Spike protein on the virion binds to ACE2, a cell-surface protein. TMPRSS2, an enzyme, helps the virion enter **2** The virion releases its RNA **3** Some RNA is translated into proteins by the cell's machinery **4** Some of these proteins form a replication complex to make more RNA **5** Proteins and RNA are assembled into a new virion in the Golgi and **6** released

Sources: Song et al., *Viruses*, 2019; Jiang et al., *Emerging Microbes and Infections*, 2012; *The Economist*

Remdesivir: inibitore della RNA polimerasi

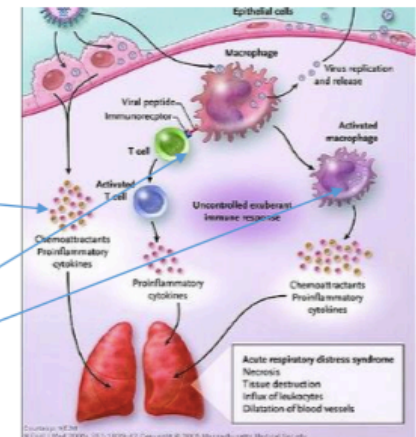
Lopinavir/Ritonavir: inibitore delle proteasi

Clorochina-Idrossiclorochina:

1. Alterazione pH della membrana cellulare (inibizione della fusione)
2. Inibizione della replicazione virale
3. Effetto antinfiammatorio

Tocilizumab: inibizione IL-6

Corticosteroidi: inibizione NF-kB pathway



Risposta infiammatoria

LOPINAVIR/RITONAVIR

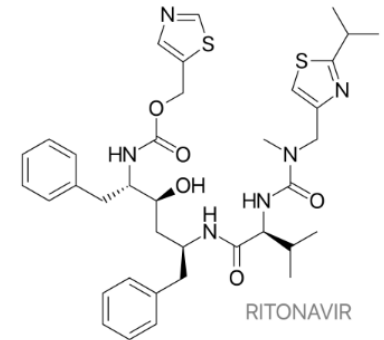
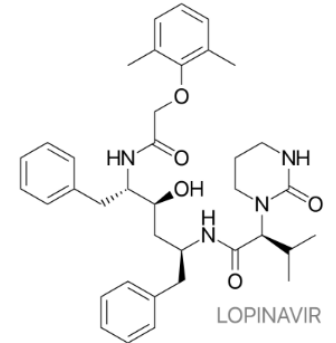
Antiretrovirale di seconda generazione che inibisce la proteasi virale di HIV.

Meccanismo d'azione

In combinazione con ritonavir (effetto potenziatore di lopinavir) ha dato importanti risultati nella riduzione mortalità nei pazienti con HIV/AIDS. Per tale motivo inizialmente LPV/r è stata considerata una promettente opzione per il trattamento per le infezioni da COVI-19, sulla base dell'efficacia dimostrata nei confronti di SARS-COV (in combinazione con ribavirina)

Effetti avversi comuni

- Infezioni
- Patologie del sistema emolinfopoietico
- Disturbi del metabolismo
- Patologie del sistema nervoso
- Patologie gastrointestinali
- Patologie epatobiliari
- Patologie della cute
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
- Patologie dell'apparato riproduttivo



**Controindicato in pazienti con
Insufficienza epatica severa**

LOPINAVIR/RITONAVIR



Lopinavir/ritonavir	
Via di somministrazione	Orale
Dosaggio preposto per COVID-19	500mg BID, 2 settimane
Dosaggio in caso di alterazioni renali	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose. Dati non disponibili per pazienti in dialisi, non è probabile la rimozione
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non somministrare in classe C di Child-Pugh. Pazienti con epatite cronica di tipo Bo C e trattati con una terapia antiretrovirale di combinazione hanno un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi
Cardiotossicità	Modesto prolunagmento asintomatico QT e PR. Rari casi blocco A V (II e III GRADO)
Frazione legata alle proteine plasmatiche	0,99
Emivita (t1/2) (h)	5. 6
Metabolismo	CYP3A4 epatico
Induzione/inibizione enzimatica	Inibitore CYP3A4
Eliminazione (%)	Fecale 83%. Renale 11%

LOPINAVIR/RITONAVIR

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, and C. Wang

*Ad oggi non c'è evidenza
scientifica*

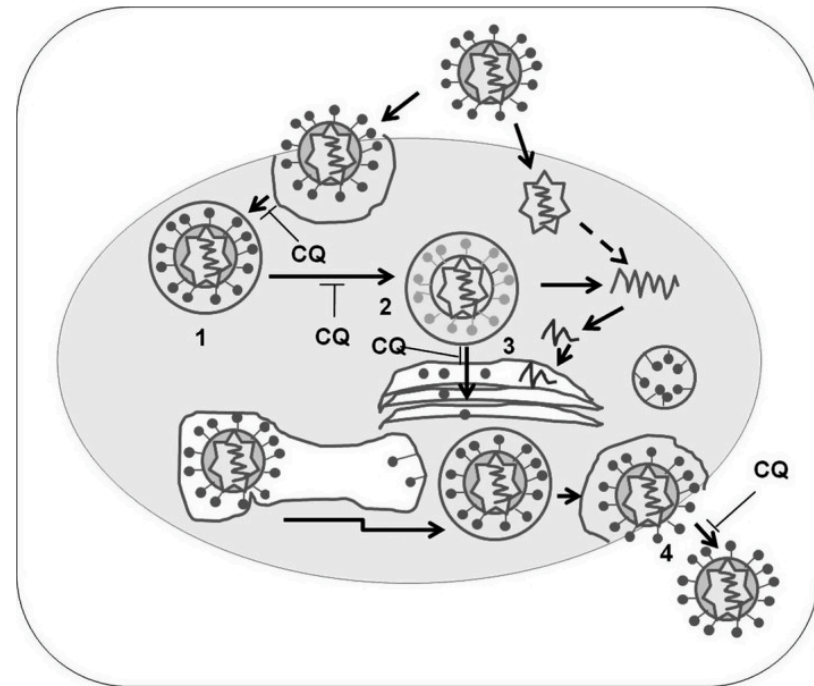
CLOROCHINA

La cloroquina è un farmaco per la prevenzione e il trattamento della malaria

Meccanismo d'azione:

Sembra che la cloroquina possa esplicare la sua efficacia antivirale incrementando il pH endosomiale necessario per la fusione virus/cellula ospite; inoltre la cloroquina appare interferire con la glicosilazione dei recettori cellulari di SARS COV.

La cloroquina ha inoltre attività immunomodulante, che potrebbe amplificare l'attività antivirale in vivo.



Controindicata in caso di alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4- aminochinolinici.

La tossicità retinica è in gran parte in rapporto alla dose. Il rischio di danno retinico è lieve fino alla dose giornaliera di 6,5 mg/kg. Superare la dose giornaliera raccomandata aumenta decisamente il rischio di tossicità retinica.

CLOROCHINA

Clorochina	
Via di somministrazione	Orale; EV
Dosaggio preposto per COVID-19	500-1000mg die. < 50 Kg; 500 mg BID (una settimana). >50 Kg: 500 mg BID (primi due giorni) poi 500 mg/die (per 4 giorni)
Dosaggio in caso di alterazioni renali	GFR 10-50: non è necessario aggiustamento della dose. GFR<10: riduzione del 50% della dose
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Nessuna correzione della dose ma cautela nell'utilizzo e monitoraggio delle transaminasi
Cardiotossicità	Possibile prolungamento QT
Frazione legata alle proteine plasmatiche	46 -74%
Emivita (t_{1/2}) (h)	20 - 60 (giorni)
Metabolismo	CYP2C8; 3A4; 3A5; 2D6; 1A1
Induzione/inibizione enzimatica	Inibitore CYP2D6
Eliminazione (%)	Fecale 50%. Renale 50%

IDROSSICLOROCHINA

Idrossiclorochina	
Via di somministrazione	Orale
Dosaggio preposto per COVID-19	400 mg die. Massimo 6.5 mg/Kg/die per 5 giorni
Dosaggio in caso di alterazioni renali	GFR 30-50: massimo 75% dose. GFR 10-30: 20-25% della dose. GFR < 10: 25-50% della dose; usare con cautela
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non raccomandato aggiustamento della dose; usare con cautela
Cardiotossicità	Possibile prolungamento QT
Frazione legata alle proteine plasmatiche	30 - 40 %
Emivita (t_{1/2}) (h)	5.9 - 504
Metabolismo	CYP2D6; 2C8; 3A4; 3A5
Induzione/inibizione enzimatica	Inibitore CYP2D6
Eliminazione (%)	Renale ~ 25%. Renale ~ 50%

REMDESEVIR

Meccanismo d'azione: è un analogo nucleosidico che inibisce l'attività della RNA-POLIMERASI RNA-dipendente e blocca la sintesi dell'RNA virale

- Remdesvir è attivo, in studi preclinici, su infezioni SARS-CoV e MERS-CoV agendo sulla polimerasi virale dei coronavirus*
- In modelli animali infetti con coronavirus MERS, il farmaco sembra avere maggiore efficacia rispetto al trattamento con lopinavir/ritonavir + interferone beta 1/b**
- Già utilizzato in pazienti affetti da Ebola



*Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9:e00221-18

** Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222.

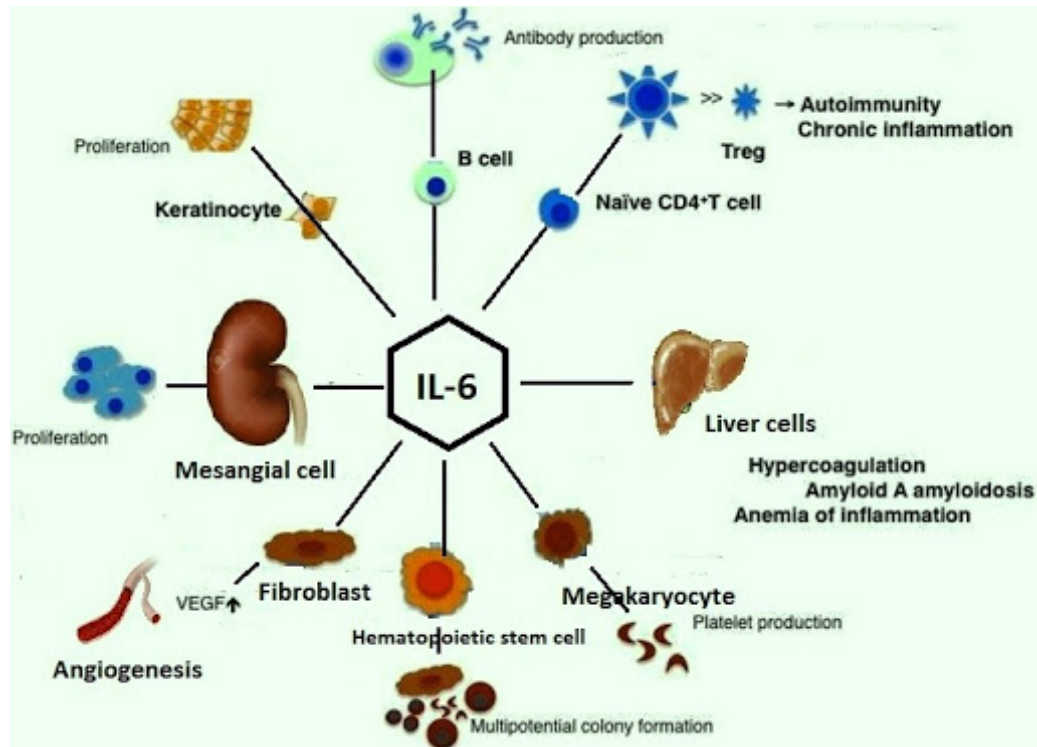
REMDESIVIR

Remdesivir

Via di somministrazione	EV
Dosaggio preposto per COVID-19	200 dose di carico, seguito da 100mg EV QD per 9 giorni
Dosaggio in caso di alterazioni renali	Non disponibili. Se possibile monitorare funzione renale.
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non disponibili. Se possibile monitorare funzione epatica.
Cardiotossicità	Non noto
Frazione legata alle proteine plasmatiche	Non noto
Emivita (t_{1/2}) (h)	~20
Metabolismo	Intracellulare in metabolita attivo nucleoside trifosfato
Induzione/inibizione enzimatica	Non noto
Eliminazione (%)	Non noto

TOCILIZUMAB: ANTICORPO MONOCLONALE ANTI-IL6

Meccanismo d'azione: Tocilizumab si lega in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL-6R).



Il trattamento deve essere accompagnato da trattamento antivirale (lopinavir/ritonavir o remdesivir + cloroquina/idrossicloroquina) e/o steroideo (desametasone).

TOCILIZUMAB

Tocilizumab	
Via di somministrazione	EV
Dosaggio preposto per COVID-19	400 mg/1h in infusione lenta
Dosaggio in caso di alterazioni renali	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose. Dati non disponibili in pazienti in stadio IV e V
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non raccomandata somministrazione se ALT/AST \geq 5 volte basale
Cardiotossicità	Nessuna
Frazione legata alle proteine plasmatiche	0%
Emivita (t_{1/2}) (h)	312
Metabolismo	Internalizzazione e proteolisi
Induzione/inibizione enzimatica	No
Eliminazione (%)	No

TOCILIZUMAB

Tocilizumab è controindicato nei seguenti casi:

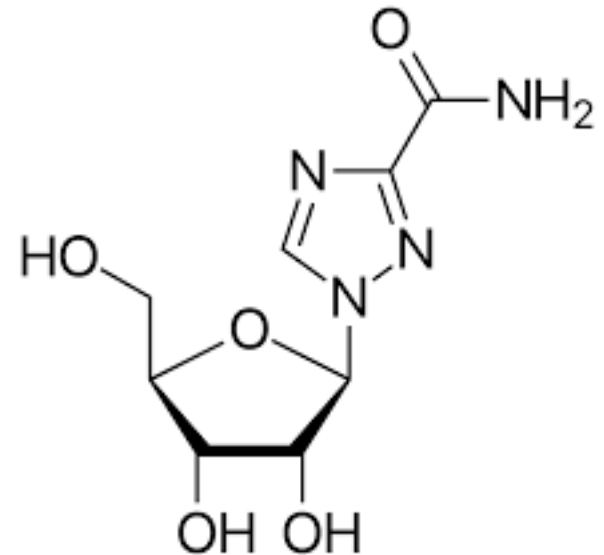
- AST/ALT hanno valori superiori a 5 volte i livelli di normalità.
- Valore di neutrofili inferiore a 500 cell/mmc.
- Valore di PLT inferiore a 50.000 cell/mmc.
- Documentata sepsi da altri patogeni che non siano COVID-19.
- Presenza di comorbilità correlate, secondo giudizio clinico, ad un outcome sfavorevole
- Diverticolite complicata o perforazione intestinale
- Infezione cutanea in atto (es. dermoipodermite non controllata da terapia antibiotica)
- Terapia immunosoppressiva anti-rigetto

RIBAVIRINA

Meccanismo d'azione: è un analogo nucleosidico che inibisce l'attività della RNA-POLIMERASI RNA-dipendente e blocca la sintesi dell'RNA virale

Ai dosaggi utilizzati per MERS ha dimostrato effetti avversi importanti, anemia in particolare*

L'uso di ribavirina e interferone non sono raccomandati come trattamenti di prima linea per il COVID-19 **



* Knowles S., Phillips E., Dresser L., Matukas L. Common Adverse Events Associated with the Use of Ribavirin for Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *Clinical Infectious Diseases*. 37 (8): 1139–1142. 2003.

**Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med*. 2020 Mar 13:1-26.

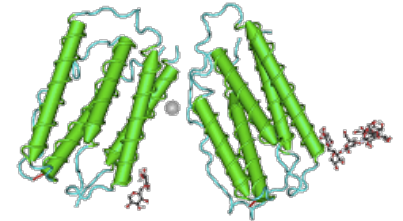
RIBAVIRINA

Ribavirina	
Via di somministrazione	Orale, EV
Dosaggio preposto per COVID-19	600 mg BID
Dosaggio in caso di alterazioni renali	GFR 30-50: dosi a giorni alterni 200mg e 400mg die. GFR<30: 200mg die
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non raccomandato aggiustamento dose
Cardiotossicità	Nessuna
Frazione legata alle proteine plasmatiche	0%
Emivita (t_{1/2}) (h)	298 (dosi multiple); 43.6 (dose singola)
Metabolismo	Epatica ed intracellulare
Induzione/inibizione enzimatica	No
Eliminazione (%)	Renale 61%. Fecale 12%

INTERFERONE beta-1a

Gli interferoni sono potenti antivirali ma anche principali componenti dell'immunità innata in grado di stimolare una risposta immune specifica.

In vitro inibiscono la moltiplicazione del virus (Sars-Cov e Mers-CoV)*



Meccanismo d'azione:

Gli interferoni si legano a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare e innescano una complessa sequenza di eventi intracellulari tra cui:

- induzione di alcuni enzimi responsabili delle varie risposte cellulari all'interferone
- inibizione della replicazione virale nelle cellule infettate dal virus
- soppressione della proliferazione cellulare
- attività immunomodulanti quali l'aumento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e l'aumento della citotossicità specifica dei linfociti per le cellule bersaglio.

INTERFERONE beta-1a

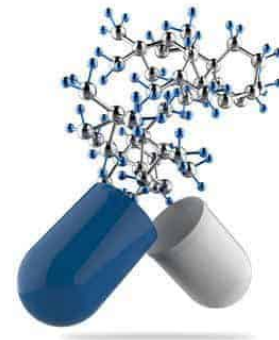
Interefrone beta-1a	
Via di somministrazione	SC; IM
Dosaggio preposto per COVID-19	Non disponibile
Dosaggio in caso di alterazioni renali	Non sono necessari aggiustamenti della dose. Usare con cautela e monitorare parametri
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Riduzione dose se ALT/AST \geq 5 volte basale. Usare con cautela e monitorare parametri
Cardiotossicità	/
Volume di distribuzione (Vd; L)	3
Frazione legata alle proteine plasmatiche	/
Emivita (t_{1/2}) (h)	50-60 (SC); 5-10 (IM)
Metabolismo	Epatico e renale
Induzione/inibizione enzimatica	No
Eliminazione (%)	Epatice e renale

DARUNAVIR / COBICISTAT

Meccanismo d'azione:

Darunavir potenziato con cobicistat è un antiretrovirale di terza generazione che inibisce la proteasi virale, raccomandato dalle Linee Guida Italiane ed Internazionali per il trattamento dell'HIV/AIDS.

E' un farmaco con un meccanismo di azione molto simile a quello di lopinavir/ritonavir, perciò è ragionevole supporre che possa esplicare la stessa azione antivirale nei confronti di COVID-19.



DARUNAVIR / COBICISTAT

Darunavir/ Cobicistat	
Via di somministrazione	Orale
Dosaggio preposto per COVID-19	800 mg/150mg
Dosaggio in caso di alterazioni renali	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose. Dati non disponibili per pazienti in dialisi, non è probabile la rimozione
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Combinazione: dati non disponibili. Singoli composti: no raccomandato aggiustamento dose in Classe A o B di Child-Pugh.
Cardiotossicità	Non riportate
Volume di distribuzione (Vd; L)	29.1 - 147. 1 (81.1 - 180.9 con ritonavir)
Frazione legata alle proteine plasmatiche	95%
Emivita (t_{1/2}) (h)	15 Darunavir. 3-4 Cobocistat
Metabolismo	CYP3A4 epatico
Induzione/inibizione enzimatica	Darunavir inibitore CYP3A4 e P-gp, BRCP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3.
Eliminazione (%)	Fecale 80-86%. Renale 8-14%

NITAZOXANIDE

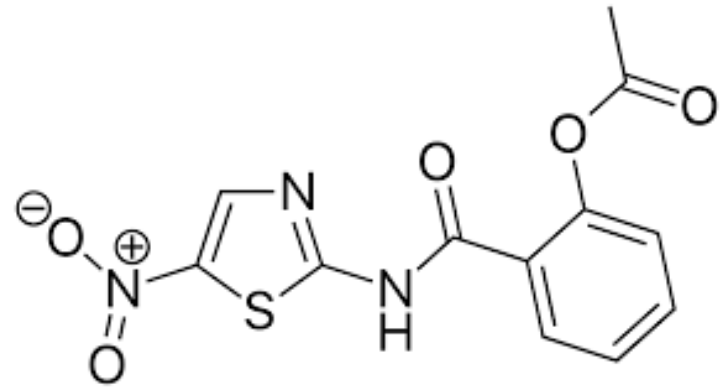
Nitazoxanide è un farmaco utilizzato per il trattamento di varie infezioni da elminti, protozoi e virus.

Meccanismo d'azione:

Agente antivirale ad ampio spettro che inibisce l'espressione della proteina N virale in coronavirus umani e animali.

Inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie nelle cellule mononucleate di sangue periferico e sopprime la produzione di interleuchina 6.

L'efficacia antivirale di Nitazoxanide deve essere valutata in studi clinici.



NITAZOXANIDE

Nitazoxanide	
Via di somministrazione	Orale
Dosaggio preposto per COVID-19	600 mg BID
Dosaggio in caso di alterazioni renali	/
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	/
Cardiotossicità	/
Volume di distribuzione (Vd; L)	/
Frazione legata alle proteine plasmatiche	99%
Emivita (t_{1/2}) (h)	7.3
Metabolismo	/
Induzione/inibizione enzimatica	No
Eliminazione (%)	Fecale 67%. Renale 33%

FAVIPIRAVIR

Meccanismo d'azione:

Favirapir è un analogo nucleosidico che inibisce l'attività della RNA-polimerasi-RNA-dipendente e blocca la sintesi dell'RNA virale.



Giappone: il farmaco è stato approvato dalle autorità giapponesi nel 2014.

Italia: il 22 Marzo è stata avviata una sperimentazione del farmaco in Lombardia, Veneto e Emilia Romagna con autorizzazione dell'AIFA.

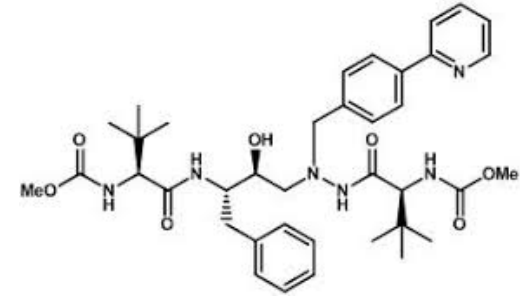
FAVIPIRAVIR

Favipiravir	
Via di somministrazione	Orale
Dosaggio preposto per COVID-19	600 mg TID con dose di carico di 1600 mg per non più di 14 giorni
Dosaggio in caso di alterazioni renali	Non disponibili
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non disponibili
Cardiotossicità	Non riportate
Volume di distribuzione (Vd; L)	7
Frazione legata alle proteine plasmatiche	0%
Emivita (t_{1/2}) (h)	312
Metabolismo	Internalizzazione e proteolisi
Induzione/inibizione enzimatica	Induzione CYP1A2; 2C9; 2C19; 3A4. Inibizione 2C8; P-gp
Eliminazione (%)	Renale 82-92%

ATAZANAVIR e OSELTAMIVIR

Meccanismo d'azione Atazanavir:

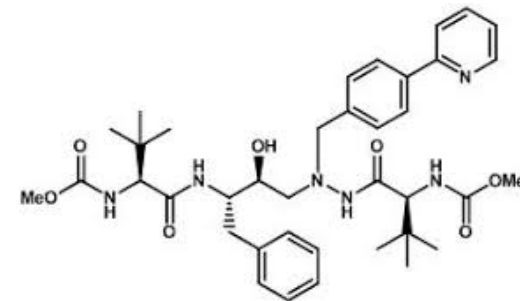
E' un azapeptide inibitore delle proteasi HIV-1. Blocca selettivamente l'elaborazione virus specifica delle proteine virali gag-pol nelle cellule infettate dal virus HIV-1, prevenendo così la formazione di virioni maturi e l'infezione di altre cellule.



L'atazanavir può causare aumenti transitori e generalmente asintomatici dei livelli sierici di aminotransferasi, della concentrazione di bilirubina e, raramente danno epatico acuto.

Meccanismo d'azione Oseltamivir:

E' un inibitore delle neuraminidasi, proteina presente sulla superficie del virione dell'influenza. L'inibizione della neuraminidasi riduce il rischio di infezione e interferisce con il rilascio di nuove particelle virali nelle cellule ospiti.



ATAZANAVIR

Atazanavir

Via di somministrazione	Orale
Dosaggio preposto per COVID-19	Non disponibile
Dosaggio in caso di alterazioni renali	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose. Non raccomandato in pazienti in emodialisi.
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve. Non utilizzare in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.
Cardiotossicità	Possibile prolungamento asintomatico PR
Volume di distribuzione (Vd; L) /	
Frazione legata alle proteine plasmatiche	86%
Emivita (t_{1/2}) (h)	7
Metabolismo	Epatico CYP3A4
Induzione/inibizione enzimatica	No
Eliminazione (%)	Fecale 79. Renale 13%

OSELTAMIVIR

Osetamivir	
Via di somministrazione	Orale
Dosaggio preposto per COVID-19	Trattamento: 75mg BID per 5 giorni. Profilassi post esposizione: 75mg BID, per 2 settimane
Dosaggio in caso di alterazioni renali	GFR>60: 75mg BID. GFR 30-60: 30MG BID. GFR 10-30: 30mg QID. GFR<10- Non raccomandato. Dato non disponibile. Dializzabile, somministrare 30mg dopo ogni sessione emodialisi
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose
Cardiotossicità	Non riportati
Volume di distribuzione (Vd; L)	0.3-0.4
Frazione legata alle proteine plasmatiche	42%. 3% Metabolita Carbossilato
Emivita (t1/2) (h)	06-ott
Metabolismo	Metabolismo epatico a Osetamivir carbossilato (CYP indipendente)
Induzione/inibizione enzimatica	No
Eliminazione (%)	Renale > 90%. Fecale ~20%

TERAPIA DI SUPPORTO

→ Terapia antibiotica empirica o mirata (attenzione a infezioni nosocomiali. Solo in presenza di una ragionevole evidenza di sovrainfezione batterica).

→ Ventilazione non invasiva (CPAP)

→ Gestione multidisciplinare (rianimatore, infettivologi, altri specialisti)

→ Considerare ECMO in caso di ipossiemia refrattaria alla ventilazione meccanica invasiva

