

44°

CONVEGNO NAZIONALE
di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | Palacongressi, 3-5 maggio 2022



COVID-19:

**lo stato dell'arte nella terapia
farmacologica**

Dr Andrea Mariano - Infettivologo

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive «Lazzaro Spallanzani», Roma

Dipartimento Clinico

Reparto Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cura e Alta Contagiosità

Medicina Tropicale

Il sottoscritto, in qualità di Relatore
dichiara che

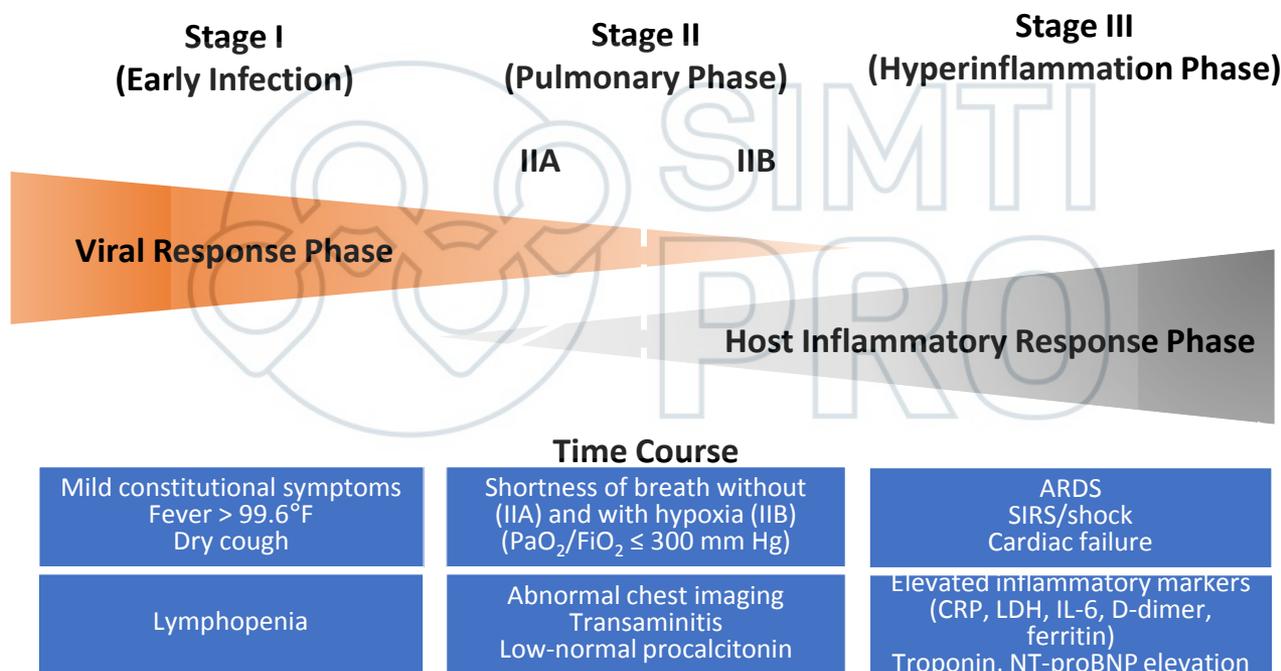
nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

Andrea Mariano.



COVID-19: APPROCCIO FARMACOLOGICO IN BASE ALLA FASE DI MALATTIA

- 1) Profilassi pre-esposizione negli immunodepressi
- 2) Terapia precoce nei soggetti a rischio di evoluzione sfavorevole
- 3) Terapia negli ospedalizzati: antivirale/immunomodulante/eparina/O2



Adapted from Siddiqi. J Heart Lung Transplant. 2020;39:405.

PROFILASSI DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2

In soggetti immunocompromessi che non sviluppano IgG anti-SARS CoV2 dopo vaccinazione completa e/o infezione naturale

CASIRIVIMAB 300 mg + IMDEVIMAB 300 mg e.v. o s.c. ogni 4 settimane per max 24 settimane: NON ATTIVI SU OMICRON

TIXAGEVIMAB 150 mg + CILGAVIMAB 150 mg i.m. ogni 6 mesi: mantengono attività su OMICRON (in vitro anche OMICRON 2)



Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro EVUSHELD profilassi COVID-19

Si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che, a seguito della pubblicazione della determinazione AIFA nella GU n. 42 del 19.02.2022, a partire dal 20.02.2022 è possibile utilizzare l'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (AZD7442; tixagevimab-cilgavimab), per la seguente indicazione terapeutica:

- *Profilassi pre-esposizione dell'infezione da SARS-CoV-2 in soggetti adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40kg, con un controllo sierologico completamente negativo (anticorpi IgG anti-Spike negativi) e che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio:*
 - *Pazienti che abbiano assunto nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)*
 - *Pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton*
 - *Pazienti trattati con CarT*
 - *Pazienti trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno una malattia di rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori*
 - *Pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva*
 - *Pazienti trapiantati di polmone*
 - *Pazienti trapiantati di organo solido (diverso dal trapianto di polmone) entro 1 anno dal trapianto*
 - *Pazienti trapiantati di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B*
 - *Pazienti con immunodeficienze combinate gravi*
 - *Pazienti con infezione da HIV non in trattamento e una conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm³*
 - *pazienti con altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sieroconversione.*

TERAPIE PRECOCI DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2:

Non è provata la loro utilità in pazienti vaccinati e/o con pregresso COVID-19, anti-SARS positivi

- 1) ANTICORPI MONOCLONALI anti-SARS CoV2
- 2) ANTIVIRALI ORALI (molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir)
- 3) REMDESIVIR ev per 3 gg
- 4) PLASMA DI CONVALESCENTE



Indicazioni alla terapia precoce con Monoclonali (ormai futile in epoca Omicron 2)

Pazienti a rischio di evoluzione sfavorevole:

- Obesità (BMI ≥ 30 , oppure $>95^\circ$ percentile per età e per genere)
- Diabete mellito non controllato (HbA1c $>9,0\%$) o con complicanze croniche
- Insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
- Immunodeficienza primitiva o secondaria
- Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con danno d'organo)
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. asma, fibrosi polmonare, O2 terapia cronica)
- Neoplasia maligna
- Età >65 anni
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

1) TERAPIA PRECOCE DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2: MONOCLONALI

In soggetti a rischio di evoluzione sfavorevole, sintomatici, non ricoverati o ricoverati non per COVID, senza necessità di O2 (o in O2 terapia precedente per patologia cronica no COVID): entro 7 gg da esordio sintomi

BAMLANIVIMAB: ritirato per scarsa efficacia

*BAMLANIVIMAB 700 mg + ETESEVIMAB 1400 mg ev: NON ATTIVI SU OMICRON.
Ritirata da parte dell'Azienda la procedura in atto di rolling-review*

CASIRIVIMAB 600 mg + IMDEVIMAB 600 mg e.v.: NON ATTIVI SU OMICRON

SOTROVIMAB 500 mg ev: PARZIALMENTE attivo su OMICRON 1, POCO ATTIVO su OMICRON 2

2) TERAPIA PRECOCE DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2: ANTIVIRALI ORALI

In soggetti a rischio di evoluzione sfavorevole, sintomatici, non ricoverati o ricoverati non per COVID, senza necessità di O₂ (o in O₂ terapia precedente per patologia cronica no COVID): **entro 5 gg** da esordio sintomi

- *MOLNUPIRAVIR (inibitore RNA polimerasi): 800 mg x 2/die per 5 gg (efficacia 30%, no interazioni farmacologiche, controindicaz: gravid/allatt., dialisi o clearance <30, <18 aa)*
- *NIRMATRELVIR (inibitore proteasi) 300 mg +RITONAVIR 100 mg: x2/die per 5 gg (efficacia >80%, frequenti interazioni farmacologiche, controindicaz: gravid/allatt., dialisi o clearance <30, cirrosi Child C, <18 aa) (clearance 30-60: ridurre a 150 + 100 mg x 2/die). <https://www.covid19-druginteractions.org/>*

Fattori di rischio di evoluzione sfavorevole:

- Obesità (BMI ≥30)
- Diabete mellito non compensato
- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con clearance < 30)
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Malattia cardiovasc. grave (scompenso cardiaco, m.coronarica, cardiomiopatia)
- Broncopneumopatia grave
- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Epatopatia cronica

3) TERAPIA PRECOCE DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2: REMDESIVIR EV

In soggetti a rischio di evoluzione sfavorevole, sintomatici, non ricoverati o ricoverati non per COVID, senza necessità di O₂ (o in O₂ terapia precedente per patologia cronica no COVID): entro 7 gg da esordio sintomi

*REMDESIVIR 200 mg ev il 1° giorno, 100 mg il 2° e 3° giorno
(inibitore RNA polimerasi)*

Controindicazioni: Dialisi o Clearance < 30, GPT > 5 volte la norma, <12 aa

Gravid: pochi dati, valutare costo/beneficio

Efficacia >80%, scarse interazioni farmacologiche

Fattori di rischio di evoluzione sfavorevole:

- Obesità (BMI ≥30)
- Diabete mellito non compensato
- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con clearance < 30)
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Malattia cardiovasc. grave (scompenso cardiaco, m.coronarica, cardiomiopatia)
- Broncopneumopatia grave
- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Epatopatia cronica

4) TERAPIA PRECOCE dell'infezione SARS-COV-2: PLASMA di CONVALESCENTE

In soggetti sintomatici, non ricoverati o ricoverati non per COVID, senza necessità di O2 (o in O2 terapia precedente per patologia cronica no COVID), in assenza di altre opzioni: **entro 5-7 gg** da esordio sintomi.

Potenziati candidati: non vaccinati o immunodepressi (anti-SARS neg)

IDSA: in soggetti a rischio di progressione, in assenza di altre opzioni

Plasma di convalescente 200-250 ml unica dose, Anticorpi neutralizzanti $\geq 1:160$

Donatore «locale» con infezione recente (variante prevalente)

Sullivan (USA) NEJM 2022: 250 ml, Anti-SARS «S» titolo $>1:320$ Elisa (è diverso da neutralizzanti!), entro 9 gg da esordio, +/- Fattori di rischio per progressione.

Epoca pre-omicron (Alfa, Delta)

- Riduzione ospedalizzazione del 50% nei non vaccinati (anche senza comorbidità)*
- Nessun ricovero fra i vaccinati: quindi non utile*
- Nessun impatto se somministrato > 5 gg da esordio sintomi*
- Effetti collaterali grado 3-4: 1,5%*

Convalescent Plasma

Section last reviewed and updated 2/3/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

Recommendation 1: Among patients hospitalized with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against COVID-19 convalescent plasma. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Recommendation 2 (UPDATED): Among ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease who have no other treatment options*, the IDSA guideline panel suggests FDA-qualified high-titer COVID-19 convalescent plasma within 8 days of symptom onset rather than no high-titer COVID-19 convalescent plasma. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

Remarks:

- In the US, FDA EUA only authorizes use in patients with immunosuppressive disease or receiving immunosuppressive treatment.
- Patients, particularly those who are not immunocompromised, who place a low value on the uncertain benefits (reduction in the need for mechanical ventilation, hospitalization, and death) and a high value on avoiding possible adverse events associated with convalescent plasma would reasonably decline convalescent plasma.

TERAPIA pazienti COVID OSPEDALIZZATI, in O2 terapia

REMDESIVIR ev: 200 mg 1° giorno, 100 mg/die da 2° a 5° giorno

Entro 9 gg da esordio sintomi

(da considerare OFF label anche >9 gg in immunodepressi: infezione persistente)

Non indicato se: O2 Alti flussi nasali, C-PAP, ventilazione non invasiva/invasiva meccanica.

Anticorpi MONOCLONALI

Entro 7 gg da esordio sintomi

(da considerare OFF label anche >7 gg in immunodepressi: infezione persistente)

Solo in pazienti anti-S e anti-N negativi.

- CASIRIVIMAB 1200 mg + IMDEVIMAB 1200 mg e.v.: **NON ATTIVI SU OMICRON**

- SOTROVIMAB: *non approvato in pazienti ospedalizzati, non attivo su Omicron 2*

Da considerare off-label in immunodepressi con Omicron 1

TERAPIA pazienti COVID OSPEDALIZZATI

PLASMA DI CONVALESCENTE: al momento non raccomandato

Risultati conflittuali o di inefficacia; Meta-analisi: inefficace

Diverso timing di utilizzo, titolo neutralizzante variabile o non testato, dosi differenti, diverso stadio di malattia, diverse varianti coinvolte.

Eventuale utilizzo «ottimizzato» per trial futuri:

-Anticorpi neutralizzanti \geq 1:160

-Donatore «locale» con infezione recente (variante prevalente)

-Entro 5-7 gg, pazienti non gravi, anti-SARS neg, in assenza di altre opzioni

Eventuale uso «compassionevole» in immunodepressi anti-SARS negativi, anche se >5-7 gg da esordio (infezione persistente), affetti da varianti resistenti a monoclonali disponibili (ad es: Omicron2)

Possibile dose: 8-10 ml/kg (max 600 ml) distribuiti in 1-5 gg (ad es: 200 ml, da ripetere in base a risposta clinica al 3° e 5° giorno)

Convalescent Plasma

Section last reviewed and updated 2/3/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

Recommendation 1: Among patients hospitalized with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against COVID-19 convalescent plasma. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Recommendation 2 (UPDATED): Among ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease who have no other treatment options*, the IDSA guideline panel suggests FDA-qualified high-titer COVID-19 convalescent plasma within 8 days of symptom onset rather than no high-titer COVID-19 convalescent plasma. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

Remarks:

- In the US, FDA EUA only authorizes use in patients with immunosuppressive disease or receiving immunosuppressive treatment.
- Patients, particularly those who are not immunocompromised, who place a low value on the uncertain benefits (reduction in the need for mechanical ventilation, hospitalization, and death) and a high value on avoiding possible adverse events associated with convalescent plasma would reasonably decline convalescent plasma.

1) IMMUNOMODULANTI in pazienti OSPEDALIZZATI: IPERINFIAMMAZIONE

STEROIDI

*Se PaO₂/FiO₂ 200-300: desametasone 6 mg/die per 7-10 gg
(o equivalenti: metilprednisone, prednisone, idrocortisone)*

*Se PaO₂/FiO₂ < 200: maggiori dosi di steroide
(ad es: desametasone 6 mg x 3 oppure metilprednisone 1 mg/kg/die per 3-5 gg e poi
riduzione, stop a 10-14 gg)*

2) IMMUNOMODULANTI in pazienti OSPEDALIZZATI: IPERINFIAMMAZIONE

ANAKINRA (anti recettore interleuchina 1): 100 mg/die s.c. per 10 gg

Se Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (SUPAR) > 6 ng/ml

*Indicazioni: paziente in peggioramento ma non in alti flussi/CPAP/NIV/ventil meccanica,
PaO₂/FiO₂ >150*

Controindicazioni: neutropenia, altra infezione grave non controllata, epatopatia

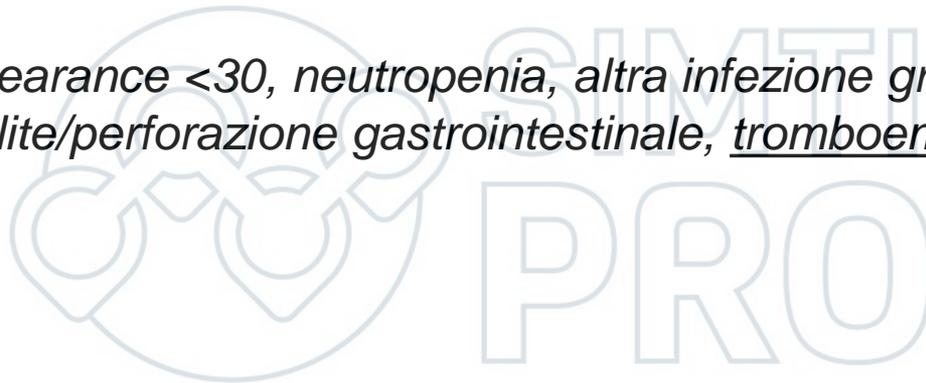


3) IMMUNOMODULANTI in pazienti OSPEDALIZZATI: IPERINFIAMMAZIONE

BARICITINIB (anti-Januse kinasi 1-2): 4 mg/die orale per max 14 gg
(2 mg/die se clearance 30-60)

Indicazioni: PCR \geq 7,5 mg/dl, pazienti gravi con fabbisogno di O2 in rapido aumento, anche in alti flussi/CPAP/NIV

Controindicazioni: clearance <30, neutropenia, altra infezione grave non controllata, epatopatia, diverticolite/perforazione gastrointestinale, tromboembolismo venoso



4) IMMUNOMODULANTI in pazienti OSPEDALIZZATI: IPERINFIAMMAZIONE

Anti recettore interleuchina 6: [TOCILIZUMAB](#) 8 mg/kg (max 800 mg) unica dose (eventuale 2° dose dopo > 8 h in base a risposta) o [SARILUMAB](#) 400 mg

Indicazioni: PCR \geq 7,5 mg/dl, pazienti gravi con fabbisogno di O2 in rapido aumento, anche in alti flussi/CPAP/NIV o ventilazione meccanica da 24-48 h

Controindicazioni: altra infezione grave non controllata, epatopatia, diverticolite/perforazione gastrointestinale

ALTRE TERAPIE in pazienti COVID OSPEDALIZZATI

O2: alti flussi nasali o C-PAP (Casco o Boussignac) se $PaO_2/FiO_2 < 250$
(modulazione PEEP: attenzione PNX/pneumomediastino se bolle/enfisema)

NIV in base a gravità e risposta a C-PAP

Non responder: ventilazione meccanica

Molto utile: PRONAZIONE o almeno DECUBITO su FIANCO

ENOXAPARINA: sempre dose profilattica; dose terapeutica se evidenza TC di trombosi e/o Dimero e/o SIC/Padova score elevati

ANTIBATTERICI: in base a reperto radiologico e/o Procalcitonina e clinica
(sovrainfezioni batteriche polmonari, CVC, urine etc)

Esistono anche i **FUNGHI!** (ad es: candidemia, aspergillosi post-virale, mucormicosi)

POSIZIONE PRONA DA SVEGLI



Less Time
Like This

- COME SAPRA', I SUOI LIVELLI DI OSSIGENO SONO BASSI A CAUSA DELLE SUE ATTUALI CONDIZIONI CLINICHE
- MENTRE IL SUO TEAM DI MEDICI ED INFERMIERI STA LAVORANDO PER TRATTARE IL PROBLEMA, PUO' AIUTARE A MIGLIORARE I SUOI LIVELLI DI OSSIGENO CON DETERMINATI CAMBIAMENTI DI POSIZIONE
- SE POSSIBILE, CERCHI DI NON PASSARE MOLTO TEMPO SDRAIATO SULLA SCHIENA
- CERCHI DI SDRAIARSI A PANCIA IN GIÙ 2-3 VOLTE AL GIORNO (DA 30 MIN A QUALCHE ORA ALLA VOLTA SE POSSIBILE)
- STARE A PANCIA IN GIÙ (POSIZIONE PRONA) LA AIUTERÀ A FAR ENTRARE PIÙ ARIA NEI SUOI POLMONI E MIGLIORERÀ I LIVELLI DI OSSIGENO
- SE NON L'HAI MAI PROVATO PRIMA, ALL'INIZIO LE POTREBBE SEMBRARE UN PO' SCOMODO. IL PERSONALE SANITARIO LA AIUTERÀ A METTERSI IN UNA POSIZIONE COMODA
- ANCHE STARE SEDUTI È MEGLIO CHE SDRAIARSI SULLA SCHIENA (POSIZIONE SUPINA)
- SE NON RIESCE A METTERSI IN QUELLA POSIZIONE, VA BENE LO STESSO. IL SUO TEAM DI MEDICI ED INFERMIERI FARÀ COMUNQUE IL POSSIBILE PER MIGLIORARE LA SUA CONDIZIONE.

AWAKE PRONE POSITIONING (APP)

- AS YOU ARE AWARE, YOUR OXYGEN LEVELS ARE LOW BECAUSE OF YOUR CURRENT MEDICAL CONDITION
- WHILE YOUR MEDICAL TEAM IS WORKING ON TREATING THE PROBLEM, YOU CAN HELP IMPROVE YOUR OXYGEN LEVELS WITH CERTAIN POSITION CHANGES
- IF POSSIBLE, TRY TO NOT SPEND A LOT OF TIME LYING FLAT ON YOUR BACK
- TRY TO LIE ON YOUR STOMACH 2-3 TIMES PER DAY (30 MIN-FEW HOURS AT A TIME IF POSSIBLE)
- LAYING ON YOUR STOMACH (PRONE POSITION) WILL HELP TO GET MORE AIR INTO YOUR LUNGS, AND IMPROVE YOUR OXYGEN LEVELS
- IT MAY FEEL A BIT UNCOMFORTABLE AT FIRST, IF YOU HAVE NOT TRIED IT BEFORE. ASK YOUR NURSE FOR ASSISTANCE IF NEEDED, TO HELP YOU GET INTO A COMFORTABLE POSITION.
- EVEN SITTING UP IS BETTER THAN LAYING ON YOUR BACK (SUPINE POSITION)
- IF YOU ARE UNABLE TO GET INTO THAT POSITION, IT'S ALRIGHT. YOUR MEDICAL TEAM WILL KEEP WORKING ON OTHER STRATEGIES TO IMPROVE YOUR CONDITION.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

