



Riassunto pratico della gestione paziente sintomatico COVID-19

Versione 1.0, 25 marzo 2020

	Trattamento	Antivirali	Note
Sintomi lievi età ≤50 anni, no comorbidità	sintomatico	no	Osservazione clinica: attenzione soprattutto a 5-7 giorni dall'inizio dei sintomi
Sintomi lievi Ed età >50 anni O comorbidità (ipertensione, malattia cardiovascolare, diabete, BPCO, neoplasie)	sintomatico	Idrossiclorochina 5 giorni	Osservazione clinica: attenzione soprattutto a 5-7 giorni dall'inizio dei sintomi
Dispnea lieve e/o evidenza di polmonite	Ricovero Ossigenoterapia	Idrossiclorochina + Lopinavir/ritonavir (entro 12 giorni dalla comparsa dei sintomi) (o darunavir/cobicistat o darunavir + ritonavir)	Osservazione clinica: attenzione soprattutto a 5-7 giorni dall'inizio dei sintomi
Sintomi gravi (in aria ambiente) 1. RR>30 2. SatO ₂ <93% 3. P/F<300 4. >50% campi polmonari	Ossigenoterapia ad alti flussi Desametasone Tocilizumab precocemente o comunque entro 24 h se non miglioramento	Idrossiclorochina + Lopinavir/ritonavir (entro 12 giorni dalla comparsa dei sintomi) (o darunavir/cobicistat o darunavir + ritonavir)	-Uso corticosteroidi controverso -Utilizzo precoce di tocilizumab da considerare (anche in assenza di febbre) se: 1. Sintomi da >7 giorni 2. Linfocitopenia progressiva 3. Aumento progressivo di interleuchina-6 e/o PCR e/o D-dimero e/o LDH e/o ferritina
Sintomi in rapido peggioramento nonostante ossigenoterapia, terapia antivirale e desametasone 1. dispnea per sforzi minimi 2. RR>22 3. PaO ₂ <65 mmHg 4. Peggioramento RX/ECO	CPAP Tocilizumab	Idrossiclorochina + Lopinavir/ritonavir (entro 12 giorni dalla comparsa dei sintomi) (o darunavir/cobicistat o darunavir + ritonavir)	
Ventilazione meccanica	Tocilizumab	Remdesivir + Idrossiclorochina o Darunavir/cobicistat (odarunavir +ritonavir) + Idrossiclorochina	



Dosaggi dei farmaci		
Idrossiclorochina 200 mg (Plaquenil)	2 cpr bid il primo giorno e poi 1 cpr b.i.d. dal secondo al quinto (utilizzo protraibile fino a 20 gg nelle forme moderato-severe)	Allungamento QTc Ipoglicemia Retinopatia Non se grave deficit G6PDH
Lopinavir/ritonavir 200/50 mg (Kaletra)	2 cpr b.i.d. o 5 ml b.i.d. sciroppo (durata: 10 gg, protraibile fino a 20 nelle forme moderato-severe)	Tendenza all'efficacia se sommministrato entro 12 giorni dalla comparsa dei sintomi http://www.covid19- druginteractions.org/ nausea e diarrea epatotossicità
Darunavir/cobicistat 800/150 mg (Rezolsta)	1 cpr q.d. (frantumabile) Se lopinavir/ritonavir non tollerato, non disponibile o utilizzo di SNG	Vedi lopinavir/ritonavir
Darunavir 800 mg + Ritonavir 100 mg	1 cpr + 1 cpr oppure 8 ml scir + 1 bustina in 9.4 mL di H2O Se lopinavir/ritonavir non tollerato, non disponibile o utilizzo di SNG	Vedi lopinavir/ritonavir
Desametasone	0,2 mg/kg ev al mattino (giorni 1-5), 0,1 mg ev al mattino (giorni 6-10)	Iperglicemia Psicosi
Remdesivir	200 mg qd ev, 100 mg qd ev dal secondo giorno	-
Tocilizumab	8 mg/Kg in fisiologica 100 mL in 2 h, ripetibile a 8-12 ore se non miglioramento, eventuale terza dose a 24-36 ore	Infezioni gravi Perforazioni intestinali (diverticoli/IBD!) reazioni ipersensibilità
Ossigenoterapia	Alti flussi/Venturi precocemente	-
CPAP	Parametri stabiliti con anestesista	-
Ace-inibitori e sartanici	Da continuare	-
Eparina bpm	Dosi profilattiche	In corso trial a dosi scoagulanti in COVID19 moderato-severa
FANS	Da evitare se possibile	-
Terapia antibiotica	In caso di sovrainfezione batterica	-
Gestione del paziente ricoverato		
Parametro/esame	Frequenza	Commenti
Urgenze con PCR e LDH	Frequente monitoraggio (ad esempio ogni 48/72 ore in base alle condizioni cliniche)	
PCT, Fibrinogeno, D-Dimero, ferritina, IL-6, Troponina-I, NT-proBNP		
ECO/Rx Torace/ECG		
Sierologie, Quantiferon, sottopopolazioni linfocitarie, G6PDH	baseline	
EGA	tutte i giorni e in caso di riduzione SatO2<95%	Discrepanza SatO2 – PaO2
HRCT	polmoniti con peggioramento scambi respiratori	



Clinica di Malattie Infettive
Università degli studi di Torino
Dipartimento di Scienze Mediche
Ospedale Amedeo di Savoia – ASL “Città di Torino”
C.so Svizzera 164 - 10139 Torino
T. 0114393856/3828 fax. 0114393942
Direttore: Prof. Giovanni Di Perri



ASL
CITTÀ DI TORINO

Studi pubblicati di recente

Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents, in press 17/03/2020

Gli Autori, del gruppo di Raoult di Marsiglia, pur analizzando solo 20 pazienti affetti da COVID-19, concludono che l'idrossiclorochina (200 mg/8 h per 10 giorni) si associa a una riduzione della carica virale e alla sua scomparsa a 6 giorni, e che il suo effetto è rinforzato da azitromicina (500 mg/d giorno 1, 250 mg giorni 2-5).

Descrizione dello studio: dei 20 pazienti arruolati e valutabili, il 16.7% (=3.34) era asintomatico, il 61.1% (12.22) presentava sintomi delle vie aeree superiori e il 22.2% (=4.44) sintomi delle vie aeree inferiori e polmonite accertata alla TC. Sei pazienti hanno associato azitromicina “per prevenire infezioni delle vie aeree inferiori”: questi pazienti sono stati monitorati quotidianamente con ECG per il rischio di allungamento del QTc e quindi di torsione di punta. Dopo 6 giorni di terapia, il 70% dei pazienti trattati con idrossiclorochina risultava negativo al tampone rinofaringeo versus il 12.5% del gruppo di controllo senza trattamento (p=0.001). Confrontando i trattati con idrossiclorochina e quelli con idrossiclorochina + azitromicina, sempre in sesta giornata il 57% dei trattati con la sola idrossiclorochina e il 100% dei trattati con idrossiclorochina + azitromicina risultava negativo. L'effetto sembrava migliore nei pazienti con sintomi delle vie aeree superiori e delle vie aeree inferiori rispetto agli asintomatici (dati non presentati nello studio). I risultati potrebbero essere interessanti, perché la durata media di positività per Sars CoV2 in Cina è risultata 20 giorni, con riscontro di positività fino a 37 giorni.

Limiti dello studio:

- 1) Campione di pazienti molto piccolo: 20 pazienti con quadri clinici eterogenei e non affetti da forme severe di COVID-19
- 2) Follow up molto breve: i Cinesi eseguono 2 tamponi (rinofaringeo + orofaringeo, per aumentare la sensibilità dell'esame) a distanza di almeno 24 ore l'uno dall'altro per documentare la guarigione. L'esperienza clinica ci sta insegnando che il primo tampone può risultare negativo, ma il secondo può risultare ancora positivo. Inoltre, nello studio risulta eseguito il solo tampone rinofaringeo.
- 3) Sei pazienti sono stati esclusi dallo studio: dai 26 originariamente arruolati si è passati a 20, perché 3 sono si sono aggravati e sono stati trasferiti in Rianimazione (dove idrossiclorochina è stata sospesa), 1 è deceduto, 1 si è autodimesso dall'ospedale ed è stato perso al follow up, e 1 ha chiesto venisse sospesa la terapia per nausea.
- 4) La dose di azitromicina consigliata nello studio per “prevenire una sovrainfezione batterica” non è consigliata per curare una CAP, ma solo una URTI
- 5) Lo studio segnala la necessità di eseguire un ECG quotidiano ai trattati con la associazione idrossiclorochina + azitromicina, il che rende tale associazione difficilmente utilizzabile in modo generalizzato, considerata la possibilità di diarrea, nausea o vomito con possibile ipokaliemia e ulteriore rischio di allungamento del QTc, con aritmie anche mortali

QUESTE CONSIDERAZIONI CI RENDONO DUBBIOSI RIGUARDO LA MANEGGEVOLEZZA DELLA ASSOCIAZIONE IDROSSICLOROCHINA + AZITROMICINA E L'ENDPOINT PRIMARIO (solo un tampone rinofaringeo negativo, con mancata esecuzione del tampone associato rinofaringeo + orofaringeo, e comunque la assenza dell'esito del secondo tampone rinofaringeo).



Clinica di Malattie Infettive
Università degli studi di Torino
Dipartimento di Scienze Mediche
Ospedale Amedeo di Savoia – ASL “Città di Torino”
C.so Svizzera 164 - 10139 Torino
T. 0114393856/3828 fax. 0114393942
Direttore: Prof. Giovanni Di Perri



ASL
CITTÀ DI TORINO

Trials interessanti in corso

Uso di dosi intermedie di enoxaparina per migliorare gli esiti dell'infezione respiratoria da COVID-19: uno studio pilota di coorte osservazionale (ENOXACOV19)

Lo studio è condotto dai Colleghi dell'Università di Bologna (Proff. Cosmi e Re della Divisione di Angiologia ed Emocoagulazione, Prof. Stella della Chirurgia Vascolare, Prof. Viale della Divisione Universitaria di Malattie Infettive).

Enoxaparina possiede attività antiinfiammatoria, oltre a prevenire tromboembolismo venoso ed evoluzione in CID, e a ostacolare l'attacco di Sars-CoV-2 alla mucosa delle cellule umane. Sono arruolabili pazienti adulti, affetti COVID19 moderata e severa e in grado di fornire il consenso informato. Sono esclusi pazienti con trombocitopenia (piastrine < 50000/ μ l); INR <1.5, aPTT ratio >1.4; ridotta funzione renale (CrCl <15 ml/m'); ipersensibilità a eparina; sanguinamento attivo (es. ulcera gastroduodenale sanguinante) o ad alto rischio di sanguinamento (es. neoplasia maligna cerebrale); peso corporeo < 45Kg; concomitante terapia anticoagulante (es. per fibrillazione atriale, tromboembolia venosa, protesi valvolare cardiaca meccanica); doppia terapia antiaggregante; incapacità a fornire consenso informato. La dose prevista è di enoxaparina sottocute 80 mg (= 8000 U) una volta al giorno per un peso corporeo tra 45 e 80 kg, di 100 mg (=10000 U) per un peso corporeo >80 Kg. E' prevista la somministrazione di enoxaparina dal giorno del ricovero per tutta la durata della ospedalizzazione, o fino alla completa guarigione (= RT PCR per COVID19 negativizzata). Gli outcome prescelti sono il tasso di progressione da malattia moderato/severa a malattia critica (ci si attende di ridurre la progressione a malattia critica del 30%, confrontata con coorti storiche), e gli eventuali sanguinamenti per la terapia adottata. Sono richiesti 100 pazienti per testare l'ipotesi.

Commento:

Lo studio è indubbiamente molto interessante: per il momento, la dose di enoxaparina da utilizzare ne consiglia tuttavia l'utilizzo solo in questo ambito.

Raccomandiamo intanto l'uso di eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche.