FEDAIISF - Federazione delle Associazioni Italiane degli Informatori Scientifici del Farmaco e del Parafarmaco
Centro di Documentazione, Studi e Ricerche

Il Presidente
ProtU310/1199/20 Roma, 21 marzo 2020

Dossier Coronavirus COVID-19

aggiornamento del 3 aprile 2020

I **coronavirus** sono un genere di virus a RNA che fanno parte della sottofamiglia *Orthocoronavirinae*, della famiglia *Coronaviridae*, del sottordine *Cornidovirineae*, dell'ordine *Nidovirales*.

Si tratta di virus dotati di pericapside con un genoma a filamento singolo a senso positivo e con un nucleocapside di simmetria elicoidale. La dimensione genomica dei coronavirus varia da circa 26 a 32 kilobasi, la più grande per un virus a RNA.

Il nome "coronavirus" deriva dal termine latino "corona", a sua volta derivato dal greco *κορώνη* (*korōnē*, "ghirlanda"), che significa "corona" o "aureola". Ciò si riferisce all'aspetto caratteristico dei virioni (la forma infettiva del virus) visibile al microscopio elettronico, che presenta una frangia di grandi proiezioni superficiali bulbose che creano un'immagine che ricorda una corona reale o della corona solare. Questa morfologia è dovuta ai peplomeri virali del picco (S), che sono proteine che popolano la superficie del virus e determinano il tropismo nell'ospite.

I coronavirus sono responsabili di patologie nei mammiferi e negli uccelli: comportano il verificarsi di diarrea nelle mucche e nei suini e di malattie respiratorie delle vie superiori nei polli. **Nell'uomo, provocano infezioni respiratorie, spesso di lieve entità come il raffreddore comune, ma in rari casi potenzialmente letali come polmoniti e bronchiti.**

I coronavirus sono stati scoperti negli anni sessanta dalle cavità nasali dei pazienti con raffreddore comune. Questi virus furono successivamente chiamati *Human Coronavirus 229E (HCoV-229E)* e *Human Coronavirus OC43 (HCoV-OC43)*. Sono stati identificati altri due membri di questa famiglia nel 2004 (*Human Coronavirus NL63 (HCoV-NL63)* e *Human Coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1)* nel 2005 e sono stati tutti coinvolti in infezioni del tratto respiratorio più gravi. I coronavirus sono stati responsabili delle **gravi epidemie di SARS del novembre 2002**, di quella **della MERS del 2012** e **della polmonite di Wuhan del 2019-2020**. Il ceppo di Wuhan è stato identificato come un nuovo ceppo di *β-CoV* dal *Gruppo 2B* con una somiglianza genetica del 70% circa rispetto al SARS-CoV. Il nuovo ceppo, di conseguenza, è stato nominato SARS-CoV-2. **Quindi a gennaio 2020 conosciamo 7 ceppi di coronavirus in grado di infettare gli umani**:

1. *Human Coronavirus 229E (HCoV-229E)*
2. *Human Coronavirus OC43 (HCoV-OC43)*
3. *Human Coronavirus NL63 (HCoV-NL63)*
4. *Human Coronavirus HKU1 (HCoV-HFU1[3])*
5. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV)*
6. *Sindrome respiratoria mediorientale da Coronavirus (MERS-CoV)*, conosciuto anche come *Novel Coronavirus 2012 (2012-nCoV)* e *Human Coronavirus Erasmus Medical Center/2012 HCoV-EMC/2012*
7. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*, conosciuto anche come *Wuhan Coronavirus*, responsabile della malattia **COVID-19**

Struttura

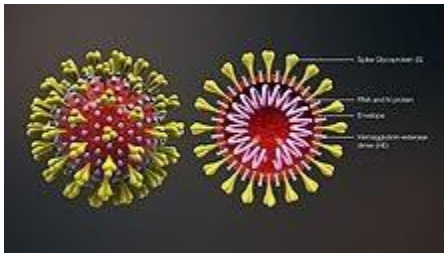


Immagine: modello di coronavirus visto in sezione

I coronavirus sono virus a RNA positivo dal diametro di circa 80-160 nm. Il nome del virus deriva dalla classica forma apprezzabile al microscopio elettronico a trasmissione a "corona". Questo aspetto è dato dalla presenza di "**spike**" (spicole) rappresentate dalla glicoproteina che attraversa il pericapside, raggiungendo il coat proteico, detta proteina S, con proprietà emoagglutinanti e di fusione. La struttura del virus è quella più o meno tipica dei virus rivestiti, presenta quindi un nucleocapside a simmetria elicoidale e un pericapside costituito da un doppio strato fosfolipidico di origine cellulare; tra questi due strati si interpone un coat proteico costituito dalla proteina M (matrix o matrice).

Nel nucleocapside si ritrova il genoma costituito da un ssRNA+ (un filamento di RNA singolo a polarità positiva) da 27-30 kilo basi che codifica per 7 proteine virali ed è associato alla proteina N. I virus fanno tutti fondamentalmente la stessa cosa: invadono una cellula e cooptano alcuni dei suoi componenti per fare molte copie di se stessi, che poi infettano altre cellule. Ma la replicazione dell'RNA manca tipicamente dei meccanismi di correzione degli errori che le cellule utilizzano quando copiano il DNA, quindi i virus a RNA sono affetti da errori durante la replicazione. I coronavirus hanno il genoma più lungo di qualsiasi virus a RNA – consiste di 30.000 lettere o basi – e quanto più materiale viene copiato da un agente patogeno, tante più possibilità ci sono di commettere errori**. Il risultato è che questi virus mutano molto rapidamente. Alcune di queste mutazioni possono conferire nuove proprietà, come la capacità di infettare nuovi tipi di cellule o persino nuove specie.**

I coronavirus si attaccano alla membrana cellulare delle cellule bersaglio grazie alle loro proteine S che interagiscono con l'aminopeptidasi N della membrana; alcuni coronavirus possono legare l'acido N-acetil neuraminico grazie all'espressione della glicoproteina E3. Non è chiaro se la penetrazione della cellula sia effettuata mediante fusione del pericapside con la membrana plasmatica o per endocitosi. All'interno del citoplasma della cellula il coronavirus rilascia il suo RNA a singolo filamento positivo che si attacca ai ribosomi dove viene tradotto. La traduzione comporta la produzione di una RNA-polimerasi RNA-dipendente (proteina L) che trascrive un RNA a singolo filamento negativo da cui poi è possibile ottenere nuovi RNA a filamento positivo del coronavirus nonché le sette proteine che esso codifica. A ciascun nuovo filamento di RNA positivo si associa la proteina N mentre le proteine del pericapside si integrano nella membrana del reticolo endoplasmatico. Un traslocatore trasferisce i nuovi nucleocapsidi nel lume del reticolo endoplasmatico, successivamente da questo gemmano vescicole che costituiscono i nuovi virioni che possono essere rilasciati per esocitosi.

Coronavirus umani

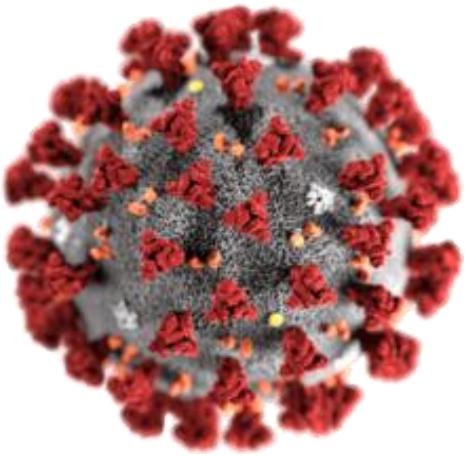


Immagine: Questa illustrazione, creata dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) statunitense, rivela la morfologia ultrastrutturale mostrata dal "SARS-CoV-2". Si notino i chiodini (spike) che costellano la superficie esterna del virus e che gli conferiscono l'aspetto di una corona che circonda il virione, vista al microscopio elettronico. Questo virus è stato identificato come la causa di un'epidemia di affezioni respiratorie registrate per la prima volta a Wuhan, in Cina.

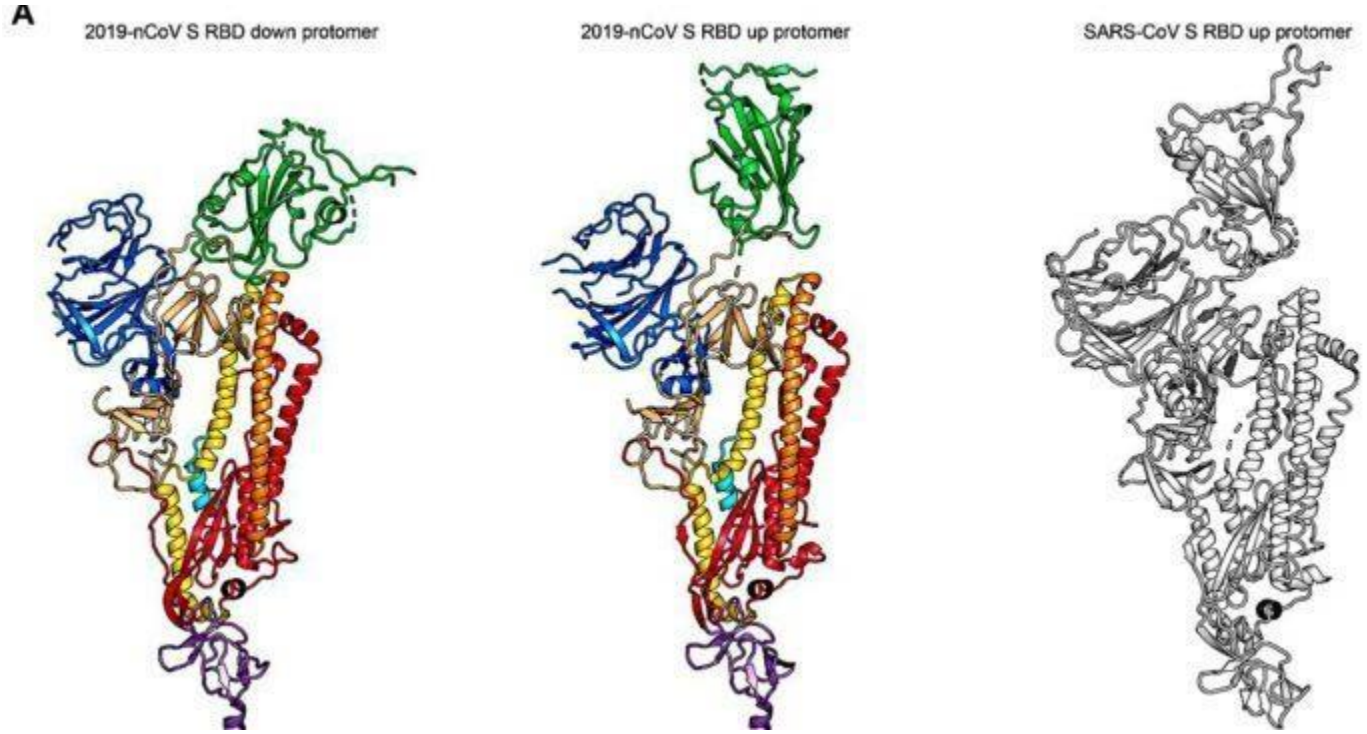


Immagine: Coronavirus, mappa 3D di una delle proteine di Sars CoV 2.

È la struttura molecolare di una delle armi che il virus usa per entrare nelle cellule. La mappa riproduce nei dettagli **la struttura di una delle proteine che si trovano sulla superficie del virus**, chiamate '**spike**' (punta o spina) e che funzionano come minuscoli grimaldelli che permettono al **coronavirus di scardinare le porte d'ingresso delle cellule del sistema respiratorio umano per penetrare al loro interno e moltiplicars**i. *Autori della scoperta, coordinati da **Jason McLellan** sono lo studente **Daniel Wrapp** e il ricercatore **Nianshuang Wang**, entrambi dell'Università del Texas***. Conoscere la struttura della proteina significa avere un materiale prezioso per sollecitare la formazione di anticorpi**. La molecola può inoltre essere utilizzata come una sorta di calamita molecolare per attrarre gli anticorpi presenti nel sangue di chi ha avuto l'infezione, raccoglierli e utilizzarli per combattere la malattia provocata dal virus COVID-19. Un gruppo di ricercatori tedeschi ha deciso di studiare i meccanismi molecolari responsabili dell'infezione virale del coronavirus (SARS-CoV-2), i cui risultati sono stati esposti in un articolo scientifico, pubblicato ad inizio marzo sulla rivista Cell. Nell'ambito della lotta contro un nuovo virus (o un nuovo patogeno) come il coronavirus, è fondamentale analizzare i meccanismi che portano il virus ad infettare la cellula ospite, per poter identificare potenziali target terapeutici. Ogni virus, per essere funzionale, deve poter rilasciare il suo acido nucleico (RNA o DNA) all'interno della cellula ospite. Una volta all'interno, usando le risorse dell'ospite, il virus si replica esponenzialmente. Una volta che tutte le energie della cellula sono state sfruttate, i nuovi virus escono dall'ospite esausto e ne attaccano un altro. Dal punto di vista strutturale, quasi tutti i virus hanno una membrana proteica più esterna, responsabile del primo contatto con la membrana della cellula ospite, in modo da aggirare il sistema immunitario. Una volta legatasi alla cellula ospite, le due membrane si fondono rendendo così possibile l'entrata del virus. Nello studio, gli autori hanno dimostrato come il virus **SARS-CoV-2 sia in grado di attraccarsi alla cellula ospite tramite il legame della proteina virale Spike (S), che si lega al recettore ACE2 della cellula bersaglio.** Questo legame di per sé è necessario, ma non basta. Per fondersi e successivamente "invadere" la cellula ospite, la proteina S deve essere tagliata, ed il taglio avviene per mezzo di **un'altra proteina chiamata TMPRSS2.**

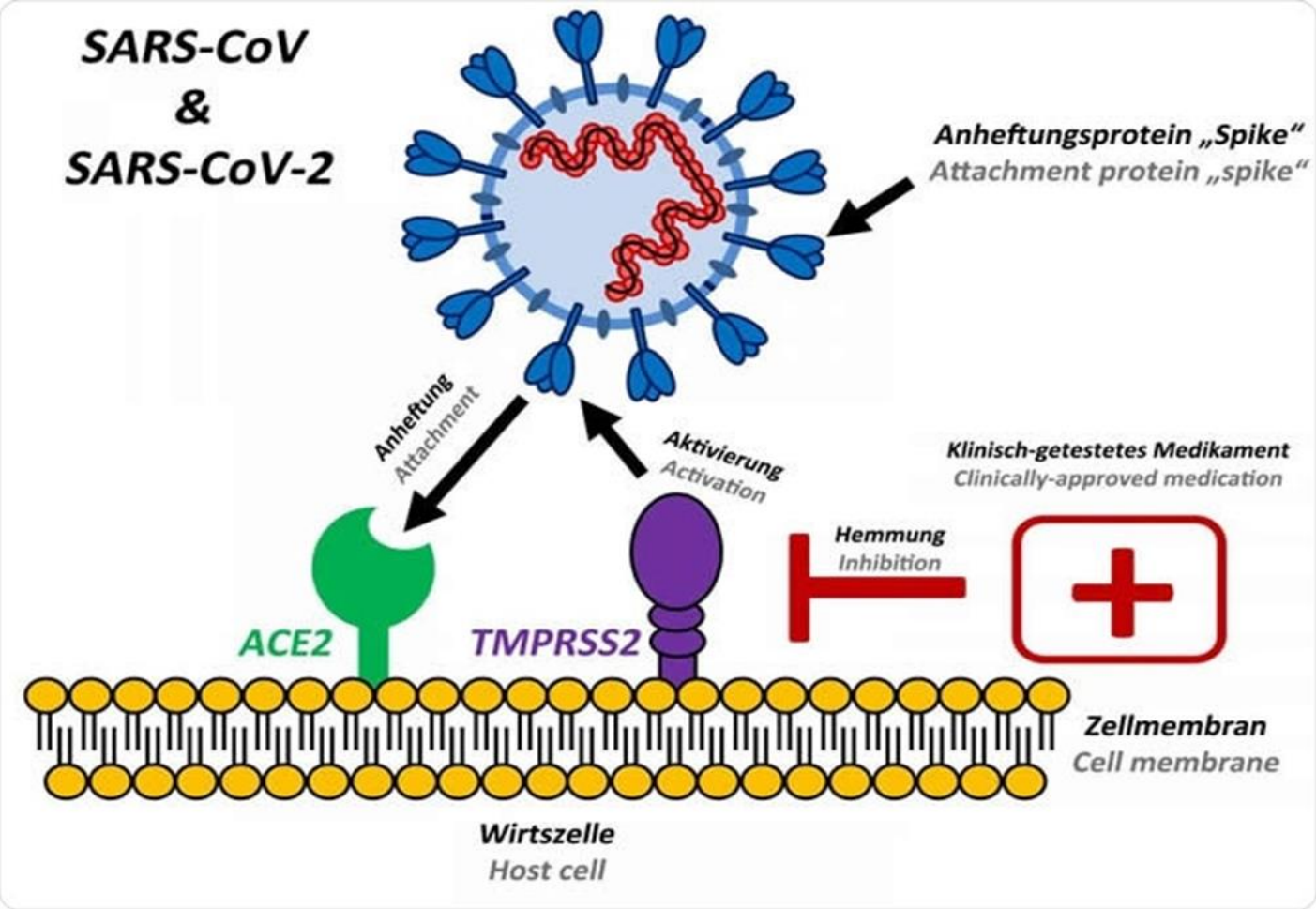


Immagine: la proteina virale del nuovo coronavirus SARS-CoV-2 utilizza lo stesso fattore di attaccamento cellulare (ACE2) di SARS-CoV e utilizza la proteasi TMPRSS2 per la sua attivazione. I farmaci esistenti, approvati clinicamente, diretti contro TMPRSS2 inibiscono l'infezione SARS-CoV-2 delle cellule polmonari. Credito di immagine: Markus Hoffmann

Nell'articolo, gli autori hanno dimostrato che impedendo il taglio da parte di TMPRSS2, l'infezione da parte del SARS-CoV-2 sembrerebbe bloccata. Inoltre, dato che questi meccanismi molecolari sono piuttosto simili all'infezione del virus SARS originario (con cui, ricordiamo, il nuovo SARS-CoV-2 condivide più dell'80% del genoma), gli autori hanno deciso di utilizzare siero da pazienti guariti da SARS per valutarne l'efficacia contro il nuovo SARS-CoV-2. **I risultati, sebbene basati su un numero esiguo (4) sono promettenti: il siero da ex-pazienti SARS contiene anticorpi contro la proteina S virale, che di fatto impedisce l'infezione del SARS-CoV-2.** Questo studio ci dà speranza nella ricerca di un trattamento terapeutico contro il virus SARS-CoV-2. Ma saranno altresì necessari nuovi test e soprattutto numeri più consistenti per confermare le ipotesi discusse più sopra.

In una lettera indirizzata al BMJ (British Medical Journal), proprio in risposta all'editoriale sopra citato, **Sommerstein** sottolinea che il nuovo coronavirus, SARS-CoV-2, per entrare nelle cellule bersaglio, usa proprio il legame con l'enzima ACE2. L'autore sottolinea poi come alcuni farmaci ACE inibitori o bloccanti il recettore dell'angiotensina 2, come **lisinopril** e il **losartan**, possono aumentare significativamente l'espressione di RNA messaggero (e quindi probabilmente anche la quantità di proteina stessa) dell'ACE2 cardiaco, secondo quanto riportato da studi condotti sui topi. Se questo stesso meccanismo dovesse verificarsi anche negli uomini, una maggiore espressione di ACE 2, "potrebbe accelerare ulteriormente l'assorbimento del virus nelle cellule e la colonizzazione del tessuto polmonare dell'ospite", ha commentato in un'altra lettera al BMJ **Giovanni Di Guardo**, Professore di patologia generale e patofisiologia veterinaria all'università di Teramo.

In un altro recente lavoro pubblicato sull'autorevole rivista "The Lancet" si legge che buona parte dei pazienti geriatrici ospedalizzati in quanto affetti da COVID-19 e provenienti da Wuhan, la megalopoli cinese epicentro dell'epidemia da

SARS-CoV-2, sarebbero risultati affetti da una serie di ulteriori patologie concomitanti, prime fra tutte ipertensione, diabete e malattie cardio-vascolari. L'Italia, l'Europa e il resto del mondo rispecchiano fedelmente il succitato "trend" della COVID-19 in Cina, visto e considerato che la stragrande maggioranza dei casi di malattia ad esito infausto si concentrerebbe nel segmento geriatrico della popolazione, comunemente gravato da patologie pregresse, ipertensione e malattie cardio-vascolari in primis.

E a questo punto si apre un'importante riflessione, che ha trovato appunto riscontro nella "Lettera all'Editore" del Professor Giovanni Di Guardo : poiché le terapie anti-ipertensive routinariamente prescritte prevedono l'utilizzo di una particolare categoria di farmaci denominati "ACE-inibitori", sarebbe utile valutare l'impatto di queste molecole sia sulla suscettibilità degli individui nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2 sia sull'evoluzione della COVID-19 in pazienti affetti da ipertensione e trattati con ACE-inibitori.

E' da sottolineare, in proposito, che è già stata documentata un'aumentata espressione di ACE-2 (il recettore per il virus SARS-CoV-2) sia in modelli murini che in pazienti umani trattati con ACE-inibitori. Ad un accresciuto livello di espressione del succitato recettore virale potrebbe plausibilmente conseguire, infatti, un aumentato potere infettante ed un'accelerata colonizzazione dell'apparato respiratorio umano ad opera dell'agente virale. Sarà la ricerca, e solo la ricerca a fornire una risposta "evidence-based" a questi importanti interrogativi.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in merito al presunto effetto di terapie a base di medicinali anti-ipertensivi appartenenti alla classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori), o degli antagonisti del recettore per l'angiotensina II (sartani), sulla trasmissione e sull'evoluzione della malattia da coronavirus (Covid-19), intende precisare che ad oggi non esistono in merito evidenze scientifiche derivate da studi clinici o epidemiologici, ma solo ipotesi molecolari verificate con studi *in vitro*. Pertanto, in base alle conoscenze attuali, si ritiene opportuno raccomandare di non modificare la terapia in atto con anti-ipertensivi (qualunque sia la classe terapeutica) nei pazienti ipertesi ben controllati, in quanto esporre pazienti fragili a potenziali nuovi effetti collaterali o a un aumento di rischio di eventi avversi cardiovascolari non appare giustificato.

Per le stesse motivazioni, rispetto all'ipotesi di utilizzare farmaci ACE-inibitori e sartani anche in persone sane a fini profilattici, è opportuno ricordare che tali farmaci vanno utilizzati esclusivamente per il trattamento delle patologie per le quali vi sia un'indicazione approvata e descritta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

Posizioni analoghe sono state assunte dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa[1], dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle cure Primarie[2], dalla Società europea di Cardiologia[3] e dalla Società Italiana di Farmacologia[4].

(Fonte: https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-aifa-su-malattia-da-coronavirus-covid-19-ed-utilizzo-di-ace-inibitori-e-sartani)

La Società Italiana dell'Ipertensione arteriosa – Lega Italiana contro l'ipertensione arteriosa (SIIA) comunica che allo stato attuale delle conoscenze scientifiche la presunta relazione tra assunzione di terapia farmacologica antiipertensiva (Ace-inibitori, sartani) e rischio di infezione da coronavirus rappresenta solo una ipotesi di lavoro e di ricerca che non deve assolutamente portare il paziente iperteso a sospendere la terapia antiipertensiva. Come tutte le ipotesi tale presunta relazione dovrà essere sottoposta al vaglio della ricerca clinica. La SIIA raccomanda ai pazienti ipertesi di non modificare la terapia antipertensiva.

in atto, quindi, NON esiste alcuna evidenza che gli ACE-inibitori favoriscano l'infezione da SARS-CoV-2 e/o che i sartani facciano lo stesso oppure proteggano dall'infezione stessa dice Claudio Ferri, già Presidente SIIA.

Due righe in sfavore di queste due classi di farmaci (queste le più note: "the safety and potential effects of antihypertension therapy with ACE inhibitors or angiotensin-receptor blockers in patients with COVID-should be carefully con-sidered" su Nature Review Cardiology) oppure due righe in favore dei medesimi (queste le più note: "A tentative sug-gestion based on existing therapeutics, which would likely be resistant to new coronavirus mutations, is to use availa-ble angiotensin receptor blockers, such as losartan, as therapeutics for reducing the aggressiveness and mortality from SARS-CoV-2 virus infections" di David Gurwitz) possono e devono aprire il campo ad approfondimenti clinici, epidemio-logici, fisiopatologici e molecolari, ma non possono ex abrupto divenire realtà. Credo che molti pazienti - e forse non solo loro - abbiano confuso ACE con ACE-2 e che interessantissime suggestioni – promosse da alcuni ricercatori già al tempo della SARS - sianodiventate rapidamente delle inoppugnabili verità; ma credo soprattutto che compito di SIIA e di tutti noi sia anche

contribuire a non allarmare inutilmente chi spesso ha già ben più seri motivi di allarme. (Fonte: https://siia.it/notizie-siia/farmaci-antipertensivi-e-covid-19-la-posizione-della-siia-ribadita-da-societa-scientifiche-europee-ed-internazionali/)

La Società Italiana di Cardiologia (SIC) sulla ipotesi di un potenziale effetto avverso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i) o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) che possono aumentare sia il rischio di infezione che la gravità della SARS-CoV2 informa che tale ipotesi non ha una solida base scientifica o prove a sostegno. In effetti, ci sono prove da studi condotti su animali che suggeriscono che questi farmaci potrebbero essere piuttosto protettivi contro gravi complicanze polmonari nei pazienti con infezione da COVID-19, ma ad oggi non ci sono dati nell'uomo.

Il Consiglio sull'ipertensione della Società europea di cardiologia desidera sottolineare la mancanza di prove a sostegno dell'effetto dannoso di ACE-I e ARB nel contesto dell'epidemia di pandemia COVID-19. Il Consiglio sull'ipertensione raccomanda vivamente che medici e pazienti continuino il trattamento con la loro solita terapia antiipertensiva poiché non vi sono prove cliniche o scientifiche che suggeriscano che il trattamento con ACE o ARB debba essere interrotto a causa dell'infezione da Covid-19. (Fonte: https://www.sicardiologia.it/public/Documento-SIC-COVID-19-Agg.2.pdf e https://www.dicardiology.com/content/esc-council-hypertension-says-ace-i-and-arbs-do-not-increase-covid-19-mortality)

L'EMA fornisce indicazioni sull'uso degli antinfiammatori non steroide COVID-19 che viene sintatizzata dall'imagine che segue:

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

L'EMA fornisce indicazioni sull'uso degli antinfiammatori non steroidei per COVID-19

Attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19. L'EMA sta monitorando attentamente la situazione e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili su questo problema nel contesto della pandemia.

FARMACI ANTIPERTENSIVI (Sartani e ACE-Inibitori) e CORONAVIRUS

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in merito al presunto effetto di terapie a base di medicinali anti-ipertensivi appartenenti alla classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori), o degli antagonisti del recettore per l'angiotensina II (sartani), sulla trasmissione e sull'evoluzione della malattia da coronavirus (Covid-19), intende precisare che ad oggi non esistono in merito evidenze scientifiche derivate da studi clinici o epidemiologici, ma solo ipotesi molecolari verificate con studi *in vitro*.

Fonte: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19

Vedi APPENDICE: allegato n.1 - ACE2: As therapy for pulmonary arterial hypertensione: the good outweighs the bad European Journal of Pneumology

- 1 **Guignabert, Frances de Man, Marc** Lombès - European Respiratory Journal 2018

- 2 Relazione del prof. **Enrico Bologna** docente di Patologia medica e membro del comitato scientifico Simedet

- 3 Estratto di un Position Paper SIF-SIIA a firma di **Claudio Borghi** del 2015, all'epoca presidente SIIA

Recentemente è stato identificato un secondo recettore che interagendo con la proteina spike permette l'ingresso di covid-19 nella cellula: l'acido sialico, presente nelle alte vie respiratorie. La ricerca è stata condotta dall'Istituto italiano di Tecnologia in collaborazione con l'Università la Sapienza di Roma. La via dell'acido sialico è sfruttata anche dal coronavirus della Mers ora si tratta di capire se la diversa mortalità e infettività del Covid-19 possa dipendere da queste due vie d'ingresso e potrebbe essere correlata anche ai numerosi casi di pazienti asintomatici.

Il termine acido sialico (dal greco σίαλον, sìalon, «saliva») indica una serie di derivati N- o O- sostituiti dell'acido neuramminico, un monosaccaride a 9 atomi di carbonio. Questo nome è utilizzato anche per indicare il composto più comune appartenente a questo gruppo, l'acido N-acetilneuramminico (NANA). Gli acidi sialici sono ampiamente presenti nei tessuti animali e nei batteri, specialmente nelle glicoproteine e nei gangliosidi. Il gruppo amminico può essere legato sia a un gruppo acetilico che glicolilico. I gruppi ossidrilici risultano esterificati in vario modo: con gruppi acetilici, lattilici, metilici, solfato e fosfato.

Una delle principali funzioni dell'acido sialico è quella di proteggere le proteine dall'attività delle proteasi. Le glicoproteine ricche in acido sialico legano la selectina, classe di molecole che consentono l'adesione cellulare, negli esseri umani e in altri organismi. Le cellule tumorali che possono metastatizzare hanno spesso molte glicoproteine ricche in acido sialico. Ciò aiuta le cellule tumorali a entrare nel torrente circolatorio in questo stadio. Gli oligosaccaridi ricchi in acido sialico presenti nelle biomolecole glicoconiugate sulla superficie delle membrane contribuiscono a trattenere l'acqua sulla superficie delle cellule. Le regioni ricche in acido sialico concorrono alla creazione di una carica negativa sulla superficie cellulare. In questo modo l'acqua, molecola polare con due cariche parziali positive sugli atomi di idrogeno, viene attratta sulla superficie delle cellule e delle membrane. Questo contribuisce anche a mantenere la fluidità cellulare.

L'acido sialico può "nascondere" gli antigeni mannosio sulla superficie di cellule ospiti o i batteri dalla lectina legante il mannosio, prevenendo in tal modo l'attivazione del complemento. La presenza dell'acido acido N-acetilneuramminico nel muco associato alle membrane mucose è implicata nella prevenzione delle infezioni; agisce anche da recettore per i virus influenzali consentendo il loro attacco alle cellule mucose infatti Zanamivir e Oseltamivir sono farmaci antivirali derivati dall'acido sialico utilizzati per curare l'influenza.

Patogenesi

La patologia portata da questo virus è, nella stragrande maggioranza dei casi, indistinguibile da un semplice raffreddore da rhinovirus (rinorrea, ostruzione delle coane, starnuti, febbricola); tuttavia fa parte di questo genere il temibile virus della SARS che nel 2003 provocò la morte di 775 persone nel mondo. **I coronavirus sono responsabili del 20% delle polmoniti virali. Il rischio di polmonite da coronavirus è maggiore nelle persone anziane, nei soggetti malati di cuore e nelle persone con un sistema immunitario debole**; tale rischio, inoltre, dipende anche dall'aggressività del coronavirus infettante: per esempio, i coronavirus di MERS, SARS e COVID-19 si sono dimostrati capaci di provocare polmonite anche in persone in buono stato di salute (ed è il motivo per il quale sono temuti).

La differenza principale tra i coronavirus che causano un raffreddore e quelli che causano una grave malattia è che i primi infettano principalmente le vie aeree superiori (il naso e la gola), mentre i secondi prosperano nelle vie aeree inferiori (i polmoni) e possono portare alla polmonite. Il virus della SARS si lega ad un recettore chiamato ACE2, e la MERS si lega a un recettore chiamato DPP4: entrambi si trovano, tra l'altro, nelle cellule polmonari. Le differenze nella distribuzione di questi recettori nei tessuti e negli organi possono spiegare le differenze tra le due malattie, come il fatto che la MERS è più letale della SARS e presenta sintomi gastrointestinali più evidenti.

La bassa contagiosità della MERS (che non corrisponde però a una bassa letalità anzi…) potrebbe essere correlata ai recettori. "Il DPP4 è altamente espresso nei bronchi inferiori, le vie aeree che portano ai polmoni, quindi bisogna avere un gran numero di virus in entrata, perché le nostre vie aeree sono molto efficienti nel filtrare gli agenti patogeni", dice la virologa **Christine Tait-Burkard** dell'Università di Edimburgo. **"È necessaria un'esposizione prolungata e intensa per raggiungere i polmoni, ed è per questo che vediamo ammalarsi persone che lavorano a stretto contatto con i cammelli". La variante SARS dei coronavirus (Sindrome Acuta Respiratoria Grave)**, apparsa inizialmente in Cina nella provincia del Guangdong nel novembre 2002 e isolata per la prima volta l'anno successivo, ha le stesse identiche caratteristiche morfologiche degli altri coronavirus, ma sembra sia una specie del tutto nuova, derivata probabilmente dalla ricombinazione genetica fra diversi ceppi di coronavirus ospitati da pipistrelli a ferro di cavallo cinesi (Rhinolophus sinicus). Fra le vittime vi fu, ricordiamo,

anche il medico e microbiologo italiano **Carlo Urbani**, il primo a identificare la SARS. La scoperta è di un gruppo di ricercatori dell'Accademia cinese delle scienze a Wuhan, in Cina, che hanno trascorso cinque anni studiando i virus individuati in diverse specie di pipistrelli ferro di cavallo che vivono in una grotta nella provincia dello Yunnan. Lo studio è illustrato su "PLoS Pathogens".

Il sospetto che all'origine della SARS vi fosse un virus che aveva fatto il salto di specie dai pipistrelli agli esseri umani emerse poco dopo lo sviluppo della pandemia, dato che molti di questi animali ospitano facilmente i coronavirus, il gruppo di virus a RNA a cui appartiene quello che provoca la malattia. Tuttavia, nessuno dei campionamenti eseguiti su pipistrelli aveva identificato un ceppo di coronavirus affine a quello che aveva provocato la malattia. L'analisi del genoma dei virus di diverse specie di pipistrelli a ferro di cavallo che vivono nella grotta dello Yunnan ha ora permesso a *Ben Hu* e colleghi di identificare 11 nuovi ceppi di coronavirus e di tracciarne le relazioni evolutive. I ricercatori hanno così scoperto che diversi ceppi contenevano tutti gli elementi essenziali per la "costruzione" genetica del coronavirus umano all'origine della SARS.

I ricercatori ipotizzano quindi che in qualche cellula infettata da più virus sia avvenuta una ricombinazione genetica, ossia lo scambio di porzioni di RNA. Da questo virus devono poi essersi evoluti diversi ceppi di coronavirus, compreso quello che provoca la SARS. Ulteriori esperimenti di laboratorio hanno poi dimostrato che alcuni dei ceppi virali identificati da Hu e colleghi sono in grado di penetrare nelle cellule umane attraverso lo stesso recettore cellulare usato dal coronavirus della SARS. La scoperta suggerisce che in quella particolare grotta dello Yunnan vi siano, con i pipistrelli, ceppi virali che potrebbero passare direttamente agli esseri umani.

Tra i fattori che il virus della SARS utilizza per incrementare notevolmente la sua virulenza rispetto agli altri coronavirus, c'è un potente sistema di inibizione dell'interferone. L'epidemia di SARS si concluse nel 2003 inoltrato e interessò molti altri Stati dell'Asia (es: Hong Kong, Taiwan, Vietnam e Singapore) e non solo; secondo le stime più attendibili, limitatamente alle regioni Asiatiche, la SARS contagiò più di 8.000 persone, fu responsabile di quasi 800 morti e dimostrò di avere un tasso di letalità del 9,6%. Il coronavirus della SARS è noto come **SARS-CoV** o **SARS-Coronavirus.**
Pare che a trasmettere SARS-CoV all'essere umano sia stata una varietà di pipistrelli presenti in Cina.

Epidemia di MERS

Curiosamente, 10 anni dopo la comparsa della SARS, in Arabia Saudita, cominciò a diffondersi un'altra infezione respiratoria da coronavirus alquanto aggressiva e virulenta; l'infezione in questione è la **MERS** o **Sindrome Respiratoria Medio-Orientale.** L'epidemia di MERS ebbe un impatto minore, in termini di numerici, rispetto all'epidemia di SARS (circa 840 contagi e 320 decessi); tuttavia, l'infezione si dimostrò, in percentuale, molto più letale: il tasso di letalità assegnato alle MERS fu di poco oltre il 34%. Il coronavirus della MERS è conosciuto **MERS-CoV** o **MERS-Coronavirus.**
Sembra che a trasmettere MERS-CoV all'essere umano siano stati dromedari e cammelli.

Epidemia di SARS-CoV-2 (COVID-19)

Il 31 dicembre 2019, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) riceveva la notizia che, in Cina, nella città di **Wuhan**, diverse persone si erano ammalate di un'infezione respiratoria grave, della quale non si conosceva l'agente infettivo responsabile, capace di causare anche una forma di **polmonite** mortale.

Pochi giorni dopo – il 9 gennaio 2020 – le autorità cinesi annunciavano che l'infezione respiratoria suddetta era effettivamente una nuova malattia infettiva e che a causarla era stato un coronavirus con il quale l'essere umano non era mai entrato a contatto prima di allora.

Questa nuova infezione da coronavirus prende il nome di **COVID-19** e l'agente che la causa è stato denominato **SARS-CoV-2** (o **Novel Coronavirus** o **Coronavirus di Wuhan**).

Nel mese di gennaio 2020, COVID-19 si è era diffusa in tutte le principali città della Cina e registrava alcuni casi anche in altri paesi del Mondo (erano per lo più turisti o persone che per lavoro si erano recate in Cina poco prima dello scoppio dell'epidemia).
COVID-19 ha raggiunto anche l'Italia.
30 di gennaio 2020 a Roma: una coppia di turisti cinesi.
6 febbraio: un ricercatore italiano di 29 anni rientrato da Wuhan.

21 febbraio: un uomo di 38 anni di Codogno (focolaio).
I ceppi causa delle suddette epidemie appartengono tutti e tre al genere ***Betacoronavirus*.**

Un'importante caratteristica dei coronavirus sono le loro proteine "accessorie", che sembrano coinvolte nell'eludere la risposta immunitaria innata dell'ospite, la prima linea di difesa dell'organismo.

La risposta viene innescata quando una cellula rileva un invasore e rilascia proteine chiamate interferoni, che interferiscono con la replicazione del patogeno. Gli interferoni innescano cascate di attività antivirale, dall'arresto della sintesi proteica dell'ospite alla morte cellulare indotta. Purtroppo, la maggior parte di questi processi è anche negativa per l'ospite. "Gran parte della malattia è in realtà dovuta alla reazione immunitaria – l'infiammazione – e agli effetti distruttivi indotti dai virus", dice **Weiss**. "Questo determinerà anche quanto è virulento un virus: in che misura viene indotta una risposta immunitaria distruttiva invece di una semplice risposta protettiva?"

Questo aspetto è anche il motivo per cui le condizioni mediche esistenti sono così importanti. La maggior parte delle persone decedute a causa del nuovo coronavirus fino a oggi "aveva delle comorbilità, come malattie autoimmuni, o infezioni secondarie, che possono diventare molto più aggressive quando il nostro sistema immunitario innato è impegnato a combattere un virus", dice **Tait-Burkard**. "Ecco perché la cosa importante è curare le persone per le comorbilità e dare loro antibiotici per fermare le infezioni batteriche che prendono piede".

Naturalmente, lo scopo della risposta immunitaria è eliminare gli invasori, quindi i virus mettono in atto alcune contromisure. È questo il tratto che differisce maggiormente tra i vari coronavirus.

"Questi virus sono strettamente correlati tra loro, ma hanno diverse proteine accessorie", dice **Weiss**, aggiungendo che "si sono evoluti per eliminare vari aspetti della risposta immunitaria innata". Alcuni ricercatori pensano che i pipistrelli siano portatori di coronavirus perché non innescano l'intensa risposta immunitaria degli esseri umani. "Molte delle molecole di segnalazione che avvertono il nostro sistema immunitario sono invece soppresse nei pipistrelli: è per questo che non si ammalano", dice Tait-Burkard. Invece di reagire, i pipistrelli mantengono una risposta costante a basso livello, che può contribuire all'evoluzione dei virus. "I pipistrelli hanno un'espressione costante di interferoni, che seleziona i virus che sono efficienti nell'eludere tale risposta". "Quindi i pipistrelli sono ottimi serbatoi di selezione per i virus che sono molto bravi a nascondersi" riferisce ancora Tait-Burkard.

Tuttavia, le proteine accessorie sono ben lungi dall'essere completamente comprese. "In alcuni virus possono essere eliminate senza alcun effetto sulla capacità del virus di crescere", dice **Perlman**. "Si potrebbe pensare: se ci fosse una proteina cruciale per contrastare la risposta immunitaria e la si togliesse, la risposta immunitaria vincerebbe: ma non è necessariamente così".

Alcuni ricercatori ritengono che le proteine accessorie influenzino la mortalità dei coronavirus. Ci sono stati studi sulla SARS in cui la rimozione di una proteina accessoria non ha cambiato l'efficienza di replicazione del virus, che però è diventato meno patogeno. "Sarebbero comunque prodotti molti virus, ma apparirebbero meno dannosi", dice **Fielding**.

I coronavirus hanno una certa capacità di correggere gli errori genetici, ma trascurano alcune regioni del loro genoma, dice Tait-Burkard. Di conseguenza, due sezioni in particolare sono specialmente soggette a mutazioni: quelle che codificano per la proteina della spicola e le regioni proteiche accessorie. "In queste due aree, i coronavirus permettono molti errori, il che ne guida l'evoluzione, perché riescono a legarsi a nuovi recettori e a eludere la risposta immunitaria dei nuovi sistemi", dice Tait-Burkard, "ed è per questo che i coronavirus sono così bravi a passare da una specie all'altra".

Trasmissione

I coronavirus sono virus che normalmente circolano tra gli **animali**.
Alcuni di loro, tuttavia, hanno la capacità di infettare anche l'essere umano, il che li rende naturalmente oggetto di studi scientifici.
Le infezioni risultanti da virus capaci di trasmettersi dagli animali all'essere umano sono meglio conosciute come **zoonosi**. La trasmissione dei coronavirus tra umani avviene principalmente attraverso le goccioline respiratorie (***droplet***) emesse da un individuo infetto mediante tosse o starnuti che, successivamente, vengono inalate da un soggetto sano

che si trovi nelle vicinanze. Questa modalità di trasmissione è la più comune e quella che causa il maggior numero di infezioni.

Attraverso il contatto fisico con mani, superfici, cibi od oggetti contaminati.
Per esempio, può risultare determinante: toccare pulsanti, telefoni, maniglie o servizi igienici oppure condividere stoviglie, posate ecc. (modalità indiretta).

Per i coronavirus, il **periodo di incubazione** – ossia il lasso di tempo che intercorre tra l'esposizione a un agente infettivo e la comparsa dei primi sintomi – può variare da 1 a 14 giorni; mediamente, tuttavia, si attesta sui 5-7 giorni.

Durante il periodo di incubazione, diversi coronavirus, tra cui il coronavirus SARS e il SARS-CoV-2 sono **contagiosi**; in termini pratici, questo vuol dire che una persona infetta può trasmettere l'infezione ad altri, quando ancora i sintomi di questa non sono comparsi (e l'individuo che la sta incubando è apparentemente sano).

Tassonomia

Il genere *Coronavirus* è stato diviso in tempi recenti in quattro sottogeneri distinti:

- sottogenere ***Alphacoronavirus*** ***(α-CoV)***
  - specie *Colacovirus*
    - sottospecie *Bat Coronavirus CDPHE15*
  - specie *Decacovirus*
    - sottospecie *Bat Coronavirus HKU10*
    - sottospecie *Rhinolophus Ferrumequinum Alphacoronavirus HuB-2013*
  - specie *Duvinacovirus*
    - sottospecie *Human Coronavirus 229E* *(HCoV-229E)*
  - specie *Luchacovirus*
    - sottospecie *Lucheng Rn Rat Coronavirus*
  - specie *Minacovirus*
    - sottospecie *Ferret Coronavirus*
    - sottospecie *Mink Coronavirus 1*
  - specie *Minunacovirus*
    - sottospecie *Miniopterus Bat Coronavirus 1*
    - sottospecie *Miniopterus Bat Coronavirus HKU8*
  - specie *Myotacovirus*
    - sottospecie *Myotis Ricketti Alphacoronavirus Sax-2011*
  - specie *Nyctacovirus*
    - sottospecie *Nyctalus Velutinus Alphacoronavirus SC-2013*
  - specie *Pedacovirus*
    - sottospecie *Porcine Epidemic Diarrhea Virus*
    - sottospecie *Scotophilus Bat Coronavirus 512*

- specie *Rhinacovirus*
    - sottospecie *Rhinolophus Bat Coronavirus HKU2*
- specie *Setracovirus*
    - sottospecie *Human Coronavirus NL63* *(HCoV-NL63)*
    - sottospecie *NL63-related Bat Coronavirus Strain BtKYNL63-9b* *(BtKYNL63-9b)*
- specie *Tegacovirus*
    - sottospecie *Alphacoronavirus 1* *(α-CoV-1)*

- sottogenere ***Betacoronavirus*** ***(β-CoV)***
    - specie *Embecovirus*
        - sottospecie *Betacoronavirus 1* *(β-CoV-1)*
            - infraspecie *Human Coronavirus OC43* *(HCoV-OC43)*
        - sottospecie *China Rattus Coronavirus HKU24*
        - sottospecie *Human Coronavirus HKU1* *(HCoV-HKU1)*
        - sottospecie *Murine Coronavirus M-CoV* *(M-CoV)*
    - specie *Hibecovirus*
        - sottospecie *Bat Hp-Betacoronavirus Zhejiang2013*
    - specie *Merbecovirus*
        - sottospecie *Hedgehog Coronavirus 1*
        - sottospecie *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus MERS-CoV* *(MERS-CoV)* (dal *Ceppo C*)
        - sottospecie *Tylonycteris Bat Coronavirus HKU4* *(Bat-CoV HKU4)*
        - sottospecie *Pipistrellus Bat Coronavirus HKU5* *(Bat-CoV HKU5)*
    - specie *Nobecovirus*
        - sottospecie *Rousettus Bat Coronavirus GCCDC1* *(Bat-CoV GCCDC1)*
        - sottospecie *Rousettus Bat Coronavirus HKU9* *(Bat-CoV HKU9)*
            - infraspecie *Rousettus Bat Coronavirus HKU9-1* *(Bat-CoV HKU9-1)*
    - specie *Sarbecovirus*
        - **sottospecie *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus SARS-CoV* *(SARS-CoV)* (dal *Ceppo 2B*)**
        - **sottospecie *Novel Coronavirus SARS-CoV-2* *(SARS-CoV-2)***

- sottogenere ***Gammacoronavirus*** ***(γ-CoV)***
    - specie *Cegacovirus*

        - sottospecie *Beluga Whale Coronavirus SW1*
    - specie *Cegacovirus*
        - sottospecie *Avian Coronavirus*

-
    - sottogenere ***Deltacoronavirus*** ***(δ-CoV)***
        - specie *Andecovirus*
            - sottospecie *Wigeon Coronavirus HKU20*
        - specie *Buldecovirus*
            - sottospecie *Bulbul Coronavirus HKU11*
            - sottospecie *Coronavirus HKU15*
            - sottospecie *Munia Coronavirus HKU13*
            - sottospecie *White-Eye Coronavirus HKU16*
        - specie *Herdecovirus*
            - sottospecie *Night Heron Coronavirus HKU19*
        - specie *Moordecovirus*
            - sottospecie *Common Moorhen Coronavirus HKU21*
        - specie *Acute Respiratory Distress Syndrome Coronavirus* *(ARDS-CoV)* (ARDS-CoV)

Origine del COVID-19

Il 31 dicembre 2019 la Commissione Sanitaria Municipale di **Wuhan** (Cina) segnalava all'Organizzazione Mondiale della Sanità un cluster di casi di polmonite a eziologia ignota nella città di Wuhan, nella provincia cinese di Hubei. La maggior parte dei casi aveva un legame epidemiologico con il mercato di Huanan Seafood, nel sud della Cina, ossia un mercato all'ingrosso di frutti di mare e animali vivi.

Il 9 gennaio 2020, il CDC cinese riferiva dell'identificazione di un nuovo **coronavirus,** chiamato poi **COVID-19,** come agente causale ed è stata resa pubblica la sua sequenza genomica.

Il nuovo coronavirus del 2019 (2019-nCoV) responsabile dell'epidemia in corso – che l'Organizzazione mondiale della Sanità ha dichiarato emergenza sanitaria pubblica internazionale – prende il nome dalla famiglia di virus a cui appartiene. Il termine "coronavirus" poteva essere inizialmente sconosciuto a molti, ma la maggior parte di noi ha incontrato forme più blande di questi virus: **quattro ceppi causano circa un quinto dei comuni casi di raffreddore.**

I coronavirus sono una vasta famiglia di virus che causano infezioni nell'uomo e in una varietà di animali tra cui uccelli e mammiferi. Alcuni di essi sono **zoonotici**, cioè si possono trasmettere dagli animali all'uomo. Nel 2003, l'agente patogeno dietro l'epidemia di SARS (sindrome respiratoria acuta grave) in Cina è stato identificato come un coronavirus. "Nell'ambiente siamo rimasti tutti sorpresi", dice la microbiologa **Susan Weiss** dell'Università della Pennsylvania. "E abbiamo iniziato a preoccuparci davvero di questo gruppo di virus". Si ritiene che quell'epidemia sia iniziata quando un coronavirus è passato dagli animali – molto probabilmente zibetti – agli esseri umani, dando luogo a un tipo di malattia chiamata zoonosi. La propensione di questi virus a tali salti è stata evidente nel 2012, quando un altro virus è passato dai cammelli all'uomo, causando la MERS (sindrome respiratoria del Medio Oriente), che finora ha ucciso 858 persone, soprattutto in Arabia Saudita, cioè circa il 34 per cento dei contagiati.

Quasi certamente, la SARS, la MERS e il nuovo coronavirus hanno avuto tutti origine nei pipistrelli. L'analisi più recente del genoma 2019-nCoV ha rilevato che condivide il 96 per cento del suo RNA con un coronavirus precedentemente identificato

in una precisa specie di pipistrello in Cina. "Questi virus sono stati a lungo diffusi tra i pipistrelli" senza far ammalare gli animali, spiega **Stanley Perlman** microbiologo dell'Università dell'Iowa. Ma non c'erano pipistrelli in vendita al mercato animale di Wuhan, in Cina, dove si pensa che sia iniziata l'attuale epidemia, suggerendo che probabilmente era coinvolta una specie ospite intermedia. Questa situazione sembra essere una caratteristica comune a queste epidemie: **gli ospiti intermedi possono aumentare la diversità genetica dei virus facilitando più o diverse mutazioni.** (Fonte: Le Scienze Quaderni, Marzo 2020)

Quando i coronavirus animali si evolvono, possono infettare le persone e poi diffondersi da persona a persona, facendo il così detto **"salto di specie"** e causando focolai di malattia come è accaduto in passato per la *Sindrome Respiratoria Mediorientale* (MERS-CoV) e la *Sindrome Respiratoria Acuta Grave* (SARS). Per la MERS gli studi condotti hanno indicato i dromedari come serbatoi del virus che sporadicamente possono infettare l'uomo, e per la SARS, gli studi hanno confermato una vasta gamma di possibili serbatoi del virus (come zibetti, furetti e pipistrelli) in grado di trasmettere l'infezione all'uomo.

Di contro, esistono anche numerosi coronavirus che circolano negli animali e che non hanno ancora infettato l'uomo o, infine, come in questo caso, il virus può essere infettivo per l'uomo, ma non trasmettersi agli animali domestici.

La fonte primaria di Covid 19 identificato in Cina *non è ancora certa* e sono in corso indagini per identificarla, ma il Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle malattie (ECDC) indica l'origine animale come la più probabile.

Un nuovo studio effettuato da ricercatori cinesi indicherebbe che Covid 19 potrebbe aver iniziato la trasmissione da uomo a uomo alla fine di novembre da un l*uogo diverso dal mercato dei frutti di mare Huanan* a Wuhan. La ricerca, pubblicata su ChinaXiv, un archivio cinese aperto per i ricercatori scientifici, e ripresa dal Global Times, rivela che il nuovo coronavirus è stato introdotto nel mercato dei frutti di mare da un'altra località, per poi diffondersi rapidamente da mercato a mercato.

Nel frattempo sulla rivista Science in prima pagina **la condanna** di un gruppo di 27 eminenti scienziati non cinesi nei confronti delle **teorie complottiste** che sostengono che l'origine di COVID-19 non sia da ricercare nella natura ma in un errore umano più o meno voluto all'interno del laboratorio di virologia di Wuhan.

In questa dichiarazione si afferma in maniera schiacciante che il nuovo coronavirus abbia avuto origine nella fauna selvatica proprio come molti altri virus che sono recentemente emersi nell'uomo e che le teorie della cospirazione non fanno altro che creare paura, voci e pregiudizi che mettono a repentaglio la collaborazione scientifica globale nella lotta contro il virus.

Il nuovo virus è geneticamente identico per il 96% a un noto coronavirus dei pipistrelli e per l'86-92% a un coronavirus del pangolino. Pertanto, la trasmissione di un virus mutato dagli animali all'uomo è la causa più probabile della comparsa del nuovo virus.

L'analisi del 2019-nCoV suggerisce che il nuovo virus, come la SARS, utilizzi l'ACE2 per entrare nelle cellule. Questo è coerente con il fatto che finora sembra essere meno letale della MERS Il quadro però si complica rapidamente, perché i virus che utilizzano lo stesso recettore possono portare a malattie drasticamente diverse.

Un coronavirus umano chiamato NL63 si lega allo stesso recettore della SARS, ma provoca solo infezioni delle vie respiratorie superiori, mentre la SARS infetta principalmente le vie respiratorie inferiori. "Non sappiamo perché", dice Perlman. Un'altra stranezza è che il recettore ACE2 è espresso prevalente nel cuore, ma la SARS non infetta le cellule del cuore. "Questa è una chiara indicazione che sono coinvolti anche altri recettori, o co-recettori", dice il biologo molecolare Burtram Fielding dell'University of Western Cape di Città del Capo, in Sudafrica.

Prevenzione

Non esiste alcun vaccino contro i coronavirus.
Esistono, però, dei **comportamenti** - consigliati anche dall'OMS e dall'ISS che riducono, in maniera efficace, il rischio di infezione. Tra i suddetti comportamenti, rientrano:

- Il lavaggio accurato (40-60 secondi) e frequente delle mani con sapone e acqua calda o con soluzioni a base di alcol, studiate appositamente per non irritare la pelle. Lavarsi le mani, infatti, elimina il virus;
- Se non si ha la possibilità di lavare le mani, non toccare occhi, naso e bocca;
- Evitare il più possibile il contatto con persone con un'infezione da coronavirus o con sintomi sospetti;
- In caso di starnuti o colpi di tosse, coprire con la piega interna del gomito o con un fazzoletto di carta, bocca e naso;
- Pulire con una certa frequenza le superfici maggiormente a contatto con la mani utilizzando una soluzione a base di cloro o alcol (esistono degli appositi disinfettanti).

Coronavirus: resistenza sulle superfici

Il coronavirus SARS-CoV-2 può sopravvivere fino a tre giorni su alcune superfici, anche se già nelle prime ore perde parte della carica infettiva: lo afferma uno studio appena pubblicato sul New England Journal of Medicine Il merito dello studio sta nell'aver cercato la presenza non solo di tracce genetiche del virus, come è stato fatto in precedenti lavori, ma di aver calcolato la carica virale del patogeno, cioè la sua reale capacità di infettare (una proprietà conservata soltanto dalle particelle virali ancora integre).

I ricercatori dei National Institutes of Health e dei CDC statunitensi, dell'Università della California di Los Angeles e della Princeton University hanno simulato le modalità con le quali un virus espulso con tosse e starnuti, o disseminato attraverso le mani sporche, si deposita sulle superfici attorno a noi.

Hanno così scoperto che il coronavirus SARS-CoV-2 resiste fino a 3 giorni su plastica e acciaio inossidabile, anche se la sua carica infettiva su questi materiali si dimezza rispettivamente dopo 7 e 6 ore. Il rischio di contrarre il COVID-19 toccando queste superfici va diminuendo con il passare del tempo, ma si azzera definitivamente solo dopo qualche giorno: è quindi più che mai importante lavarsi spesso le mani, evitare di toccarsi la faccia e igienizzare le superfici più sporche di casa (le maniglie, i sanitari, i ripiani dove si mangia o la cucina). Il nuovo coronavirus resiste sul rame solo 4 ore, e non più di 24 sul cartone.

Su questi due materiali, il virus dimezza la sua carica infettiva rispettivamente dopo 2 e 5 ore. È invece improbabile entrare in contatto con il virus attraverso l'asfalto (spesso igienizzato in questi giorni): è difficile che qualcuno lo tocchi con le mani e, anche in condizioni normali, nessuno si metterebbe le mani in bocca dopo aver toccato la suola delle scarpe.

Sebbene il pavimento presenti un rischio trascurabile è opportuno, soprattutto in presenza di bambini, pulirlo spesso con prodotti a base di cloro all’0.1% (semplice candeggina o varechina diluita) e ricordarsi sempre di togliersi le scarpe all’ingresso in casa. Per quanto riguarda gli animali domestici in linea teorica è possibile che il cane possa venire in contatto con le zampe con secrezioni respiratorie espulse a terra da persone infette pertanto è consigliato lavare le zampe del cane con acqua e sapone neutro analogamente a quanto facciamo con le nostre mani.

Da evitare assolutamente per gli animali varechina, amuchina, ammoniaca o soluzioni alcoliche. Nel rispetto delle buone norme igieniche è inoltre opportuno quando si torna a casa riporre correttamente la giacca o il soprabito senza, ad esempio, poggiarli sul divano, sul tavolo o sul letto. Gli scienziati hanno infine rilevato che il virus è rintracciabile negli aerosol (le goccioline sospese nell'aria, prodotte dalla tosse e anche solo dalla respirazione) fino a tre ore dalla sua emissione, diversamente da quanto sostiene l'OMS, anche se la sua carica virale progressivamente cala e la sua quantità si disperde velocemente.

Questo suggerisce che, se per le persone comuni i due metri di distanza sono una tutela sufficiente, gli operatori sanitari che lavorano a stretto contatto con i pazienti COVID-19 sono costantemente a rischio di trasmissione aerea, e che le semplici mascherine chirurgiche non sono sufficienti.

In caso di contagio

Rimanere a casa fino al termine dell'infezione, evitare il contatto con le altre persone, coprirsi la bocca e il naso con un fazzoletto a ogni starnuto o colpo di tosse (e ovviamente gettare il fazzoletto subito dopo), avere cura di disinfettare gli oggetti e le superfici più toccate e alla portata di tutti sono i principali accorgimenti che una persona con un'infezione da coronavirus deve seguire, per evitare di contaminare qualcun altro.
Allertare il proprio medico, le ASL di competenza e gli uffici preposti al controllo delle malattie

Previsioni sulla diffusione del contagio

Per prevedere come il contagio si diffonderà, abbiamo a disposizione dei **modelli matematici** che purtroppo però, per quanto possano essere accurati, non potranno mai prevedere con un'affidabilità altissima il corso futuro dell'epidemia. In sistemi così complessi una *piccola variazione dei dati di input*, dovuta anche a errori nella definizione dei nuovi casi, *può portare a enormi variazioni* nei risultati finali proprio come è tipico dei sistemi complessi.

Nei modelli matematici per la diffusione del nuovo coronavirus tra i molteplici parametri, uno interessante, anche se difficile da stimare correttamente, è quello chiamato numero di riproduzione di base (R0) ossia il numero medio di nuovi casi causati da un individuo infetto. Secondo **Dirk Brockmann**, fisico dell'Istituto di biologia teorica dell'Università Humboldt di Berlino e di **Robert Koch**, che si occupa di modelli matematici di diffusioni virali, "l'attuale R0 stimato per il nuovo coronavirus varia da 2 a 3, molto vicino a quello della SARS che era da 2 a 4 nel 2003 ma molto più basso dell'R0 per esempio del morbillo che va da 12 a 18. "Poiché, però, ogni fattore sconosciuto introduce una maggiore incertezza, **Brockmann** e il suo gruppo hanno deciso di concentrarsi sull'utilizzo dei dati di volo internazionali, senza tenere in considerazione la trasmissione da persona a persona, per prevedere quali aeroporti rappresentassero i gateway più a rischio per la diffusione del nuovo coronavirus in tutto il mondo. Attualmente queste previsioni sono state in linea con ciò che è effettivamente accaduto per quello che riguarda la sequenza di paesi dove si sta diffondendo maggiormente il contagio confermando la ragionevole ipotesi che la diffusione viaggi parallelamente con lo spostamento delle persone e che quindi la quarantena sia una misura molto efficace nel contenere l'epidemia.

WHO report China COVID-19

"L'approccio coraggioso della Cina per contenere la rapida diffusione di questo nuovo agente patogeno respiratorio ha cambiato il corso di un'epidemia in rapida escalation e mortale. Di fronte a un virus precedentemente sconosciuto, la Cina ha messo in atto forse lo sforzo di contenimento della malattia più ambizioso, agile e aggressivo della storia. L'uso senza compromessi e rigoroso da parte della Cina di misure non farmacologiche per contenere la trasmissione del virus COVID-19 in molteplici contesti fornisce lezioni vitali per la risposta globale. Questa risposta di salute pubblica piuttosto unica, e senza precedenti in Cina, ha invertito la tendenza all'aumento dei casi sia nell'Hubei, dove si è verificata una diffusa trasmissione comunitaria, sia nelle province di importazione, dove sembra che siano stati i gruppi familiari a guidare l'epidemia".

"Gran parte della comunità globale non è ancora pronta, nella mentalità e materialmente, ad attuare le misure che sono state impiegate per contenere COVID-19 in Cina. Queste sono le uniche misure che sono attualmente dimostrate per interrompere o ridurre al minimo le catene di trasmissione negli esseri umani. Fondamentale per queste misure è una sorveglianza estremamente proattiva per individuare immediatamente i casi, una diagnosi molto rapida e l'isolamento immediato dei casi, un monitoraggio rigoroso e la quarantena dei contatti ravvicinati e un grado eccezionalmente elevato di comprensione e accettazione di queste misure da parte della popolazione".

"COVID-19 si sta diffondendo con una velocità sorprendente; le epidemie di COVID-19 in qualsiasi ambiente hanno conseguenze molto gravi; e ci sono ora forti prove che gli interventi non farmaceutici possono ridurre e persino interrompere la trasmissione. Riguardo a tali interventi, la pianificazione della preparazione globale e nazionale è spesso ambivalente. Tuttavia, per ridurre la malattia e la morte di COVID-19, la pianificazione della prontezza a breve termine deve comprendere l'attuazione su larga scala di misure di salute pubblica non farmaceutiche di alta qualità. Queste misure devono comprendere l'individuazione e l'isolamento immediato dei casi, il rigoroso monitoraggio e la quarantena e l'impegno diretto della popolazione/della comunità".
(Fonte: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf)

Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment - Guida Cinese. .
(Fonte: https://covid-19.alibabacloud.com/)

Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment – Testo in italiano
(Fonte: https://www.alibabacloud.com/zh/universal-service/pdf_reader?spm=a3c0i.14138300.8102420620.dread-now.6df3647fmyTLcu&cdnorigin=pdf-intl&pdf=Read%20Online-Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment-Italian.pdf)

Case study Corea del Sud e strategie di contenimento

Dopo la Cina, **la Corea del Sud** è il paese in cui sono stati rilevati più contagi da coronavirus (SARS-CoV-2) e in proporzione meno decessi: su 5.800 positivi, si sono verificati 35 morti. Il tasso di letalità sudcoreano è al momento inferiore all'1 per cento e al di sotto del dato medio globale della COVID-19, la malattia causata dal coronavirus, attualmente intorno al 3,4 per cento. In Italia, per avere un termine di paragone, i casi positivi ai test sono stati finora 3.089 con 107 morti: ha un po' più della metà dei contagi e il triplo dei morti.

È ancora presto per stabilire con certezza quali differenze abbiano portato la Corea del Sud ad avere da un lato così tanti casi positivi e, dall'altro, un numero relativamente basso di decessi. Se si osservano i dati messi a disposizione finora dal governo sudcoreano si nota che nel paese è stato eseguito un numero enorme di test, che ha reso possibili politiche di contenimento e pratiche cliniche più mirate per trattare da subito i casi di COVID-19, riducendo il rischio che progrediscanoin gravi polmoniti (che per i soggetti più deboli e anziani possono rivelarsi letali). La Corea del Sud sembra avere soprattutto imparato dagli errori del passato.

Nel 2015 un'imprevista epidemia di MERS (altra grave sindrome respiratoria causata da un coronavirus) passò inosservata per diverso tempo a causa della mancanza di kit per effettuare i test sui pazienti, che si spostarono tra diversi ospedali cercando aiuto, diffondendo inconsapevolmente il contagio. Quando fu chiaro che cosa fosse andato storto, il governo decise di organizzare un sistema per le emergenze di questo tipo, che ora prevede il coinvolgimento di diverse aziende biomediche specializzate nella produzione di strumenti per rilevare le malattie virali. Dopo le prime notizie provenienti dalla Cina sulle polmoniti atipiche a Wuhan, la città epicentro della crisi sanitaria, e la diffusione della sequenza genetica dell'attuale coronavirus a metà gennaio, le aziende specializzate in biotecnologie sudcoreane si sono messe al lavoro per sviluppare un test.

Il processo di creazione e di approvazione da parte delle autorità del sistema ha richiesto poche settimane, concentrando nel tempo una pratica che in passato avrebbe richiesto all'incirca un anno per essere completata. La Corea del Sud ha finora eseguito più di 140mila test, utilizzando tamponi e analisi di laboratorio che si sono rivelati affidabili in oltre il 90 per cento dei casi. Per fare un confronto, in Italia sono stati eseguiti finora quasi 30mila test, con sistemi altrettanto affidabili, ma (soprattutto nell'ultima settimana) soltanto su individui che mostravano già sintomi tali da far sospettare la COVID-19. I test eseguiti su una porzione consistente della popolazione stanno consentendo alla Corea del Sud di controllare la situazione, attuando politiche di contenimento più mirate rispetto a cosa avviene in altri paesi.

A Seul, la capitale del paese, sono stati rilevati poco più di 100 casi da coronavirus, un numero piuttosto contenuto per una grande conurbazione che conta oltre 10 milioni di abitanti. Gli individui che risultano positivi e con sintomi lievi vengono tenuti da subito sotto controllo, sia per evitare nuovi contagi, sia per provare a ridurre l'insorgenza di sintomi più gravi e rischiosi. Anche per questo motivo, sostengono le autorità sanitarie locali, finora è stato possibile mantenere il tasso di letalità al di sotto dell'1 per cento. I responsabili dei centri di ricerca attribuiscono questo risultato alla capacità di intervenire più rapidamente sugli infetti, evitando ritardi. .

Grazie allo sviluppo precoce di test affidabili, e a una notevole capacità di produzione dei kit necessari per realizzarli, in Corea del Sud si eseguono ogni giorno circa 10mila verifiche su altrettante persone. Le immagini delle postazioni lungo le strade, dove gli operatori sanitari effettuano i prelievi dagli automobilisti con sintomi sospetti, sono state ampiamente riprese dai media internazionali, ma non sono una semplice trovata comunicativa del governo per mostrare la presenza di numerosi controlli: si stanno rilevando una risorsa importanjte per valutare l'espansione del contagio, e cercare di prevenirlo. Le persone restano inoltre nelle loro automobili, senza la necessità di entrare in contatto con altri, come avverrebbe

in ospedale. Un numero così consistente di test comporta inevitabilmente la rilevazione di molti più casi positivi, considerato che secondo la maggior parte degli epidemiologi i casi effettivi di infezioni da coronavirus sono molto più numerosi di quelli di cui siamo a conoscenza. La maggior quantità implica che risulti inferiore il rapporto con i decessi causati dalla malattia (il tasso di letalità). L'approccio della Corea del Sud assomiglia a quello seguito in Italia subito dopo la scoperta dei primi contagi: furono eseguiti in poco tempo centinaia di test, anche su persone che non mostravano sintomi per verificare se fossero comunque già infette o nel periodo di incubazione (il tempo che intercorre tra il contagio e quando si manifestano i sintomi).

Nei giorni seguenti, il ministero della Salute e la Protezione Civile hanno cambiato approccio, disponendo che siano eseguiti i test solamente sui pazienti con sintomi tali da fare sospettare la COVID-19. Un'ipotesi è che – a differenza della Corea del Sud dove si eseguono molti più test – in Italia il numero effettivo di casi positivi sia ampiamente sottostimato, perché ora si eseguono i test solamente su persone con sintomi sospetti rilevanti. Questo fa sì che ci sia una maggiore incidenza di decessi sul totale dei risultati positivi, banalmente perché sono di meno. La sottostima dei casi positivi in Italia è condivisa da diversi epidemiologi e virologi, come Ilaria Capua che in un'intervista sulla *Stampa* ha ricordato che i contagiati sono "molti di più" di quelli dichiarati: "Forse anche oltre 100 volte tanto". Nella maggior parte dei casi, la COVID-19 comporta sintomi piuttosto lievi, e alcuni soggetti non si accorgono nemmeno di essersi ammalati, se non nel momento di picco della malattia.

Questo può contribuire a una maggiore diffusione del coronavirus, perché vuol dire che le persone mantengono una vita attiva anche quando iniziano a essere contagiose. È ancora presto per dire se l'approccio seguito in Corea del Sud (con contenimenti molto mirati e un numero enorme di test) sia più adeguato rispetto a quello seguito in molti altri paesi delmondo come l'Italia (con test su chi ha sintomi importanti e contenimento in ampie aree geografiche). Su una scala molto più grande, la Cina ha applicato una strategia simile alla nostra e nelle ultime settimane ha ottenuto una riduzione nel numero di nuovi casi, ma con enormi costi sociali ed economici.

Un'epidemia è un fenomeno complesso e ci potrebbero essere diversi altri fattori che condizionano i suoi effetti in un'area geografica, rispetto a un'altra. I virus tendono a tipicizzarsi assumendo caratteristiche diverse, a seconda delle condizioni in cui si replicano, e questocomplica i confronti tra luoghi con caratteristiche e popolazioni molto diverse. Sul dato potrebbe inoltre influire il modo in cui sono ricondotti i singoli decessi alla COVID-19 o meno. In Corea del Sud i problemi legati al coronavirus non sono comunque indifferenti. Se da un lato è vero che il numero dei decessi è contenuto, dall'altro anche gli ospedali sudcoreani devono fare i conti con un alto numero di ricoveri. Più persone diagnosticate implica che ci siano più persone da seguire e da tenere isolate dal resto della popolazione. In diverse città i posti letto in ospedale scarseggiano, così come alcuni presìdi per tutelare il personale sanitario (mascherine, occhiali protettivi, ecc).

Epidemiologia

A febbraio 2020 il tasso di mortalità e di morbilità dovuti alla malattia non sono ancora ben chiari; mentre nel corso dell'attuale epidemia la mortalità tende a cambiare nel tempo, la percentuale di infezioni che progrediscono verso una malattia diagnosticabile rimane ancora non definita. Tuttavia, la ricerca preliminare sul COVID-19 ha rilevato un tasso di mortalità compreso tra il 9% e il 11% e, nel gennaio 2020, l'OMS ha suggerito che questo valore potesse essere di circa il 3%. Uno studio effettuato su 55 casi fatali ha rilevato che le prime stime sulla mortalità potrebbero essere troppo elevate poiché non sono state prese in considerazione le infezioni asintomatiche stimando, dunque, un rapporto medio di mortalità per infezione (la mortalità tra gli infetti) compreso tra lo 0,8% includendo i portatori asintomatici e il 18% includendo solo i casi sintomatici della provincia di Hubei.

Un esame di 44.672 persone infette in Cina ha mostrato un tasso di mortalità del 3,4%. La mortalità è fortemente influenzata dall'età, dalle condizioni preesistenti, dal sesso e soprattutto dalla risposta del sistema sanitario. L'OMS il 12 Marzo 2020 ha dichiarato lo stato di pandemia.

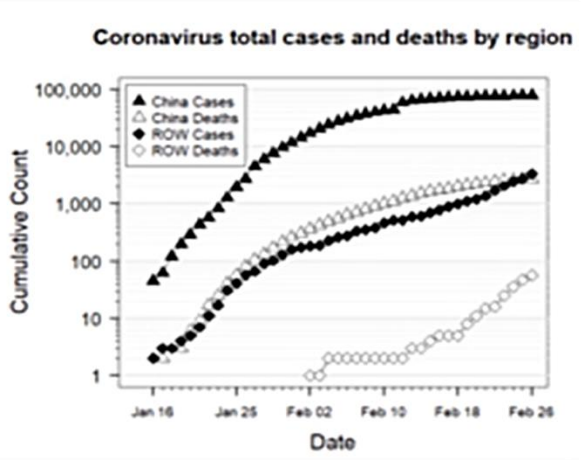


Immagine: numero cumulativo di casi e decessi durante l'epidemia del 2019-2020.2.24 (scala semilogaritmica)

Segni e sintomi

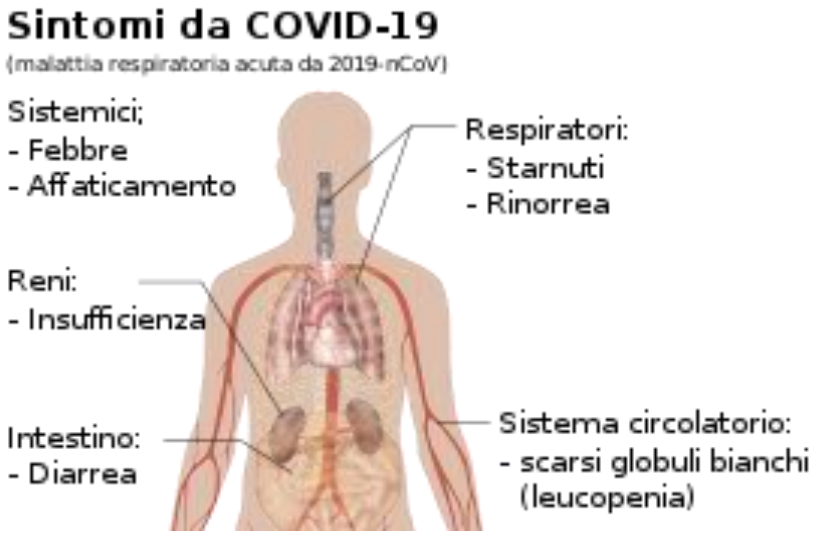


Immagine: Sintomi del coronavirus SARS-CoV-2

I sintomi più comuni sono febbre (88%) e tosse secca (68%) spossatezza (38%), espettorazione del muco quando si tossisce (33%), una mancanza di respiro nel 20% accompagnata da difficoltà respiratoria nel 15%, mal di gola (14%), mal di testa (14%), dolori muscolari (14%), brividi (11%) sono anch'essi comuni. Meno frequenti sono nausea e vomito (5%), naso chiuso (5%) e diarrea (4%). Il naso che cola non è un sintomo di Covid, in molti casi invece è stata rilevato come sintomo la congiuntivite.

Nei casi più gravi, spesso riscontrati in soggetti già gravati da precedenti patologie, si sviluppa polmonite, insufficienza renale acuta, fino ad arrivare anche al decesso.

Nella maggioranza dei casi, al momento del ricovero in ospedale, i segni vitali appaiono generalmente stabili, mentre gli esami del sangue mostrano comunemente un basso numero di globuli bianchi (leucopenia e linfopenia)

Medici cinesi hanno dimostrato che il nuovo coronavirus può causare danni al sistema nervoso centrale dei pazienti dopo aver ritrovato il coronavirus nel liquido cerebrospinale di un paziente.

Pertanto si deve considerare la possibilità di infezioni al sistema nervoso ed effettuare in tempo gli esami del liquido cerebrospinale, per evitare diagnosi tardive e ridurre ulteriormente il tasso di mortalità dei pazienti.

Il 5% delle persone a cui è stata diagnosticata la Covid richiede la respirazione artificiale. Un altro 15% ha bisogno di respirare ossigeno altamente concentrato - e non solo per pochi giorni.

La durata dall'inizio della malattia fino alla guarigione è in media da 3 a 6 settimane per questi pazienti gravi e critici (rispetto alle sole 2 settimane per i pazienti leggermente malati). La stragrande maggioranza delle persone infette prima o poi sviluppa i sintomi. I casi di persone in cui il virus è stato rilevato e che non hanno sintomi in quel momento sono rari e la maggior parte di loro si ammala nei giorni successivi.

Diagnosi

Il **test diagnostico** per SARS-CoV-2 utilizza la reazione a catena della polimerasi inversa in tempo reale (rRT-PCR). Il test può essere eseguito su campioni di espettorato o di sangue.I risultati sono generalmente disponibili entro poche ore.

Aspetti radiologici

La COVID-19 ha come manifestazione clinica predominante la polmonite e l'imaging radiologico gioca un ruolo fondamentale nell'iter diagnostico, nel management e nel follow-up di questa malattia.

L’esame radiografico standard (RX) del torace è gravato da bassa sensibilità nell’identificazione delle alterazioni polmonari più precoci della COVID-19, caratterizzate da opacità a “vetro smerigliato”, pertanto l’esame radiologico non è indicato nelle fasi iniziali della malattia, potendo risultare completamente negativo.

Necessario, tuttavia, considerare che in molte delle infezioni polmonari acquisite in comunità, le alterazioni si rendono manifeste all’RX del torace entro un intervallo di tempo – di solito 12 ore – dall’inizio della sintomatologia e, quindi, l’esame può essere negativo se effettuato troppo precocemente.

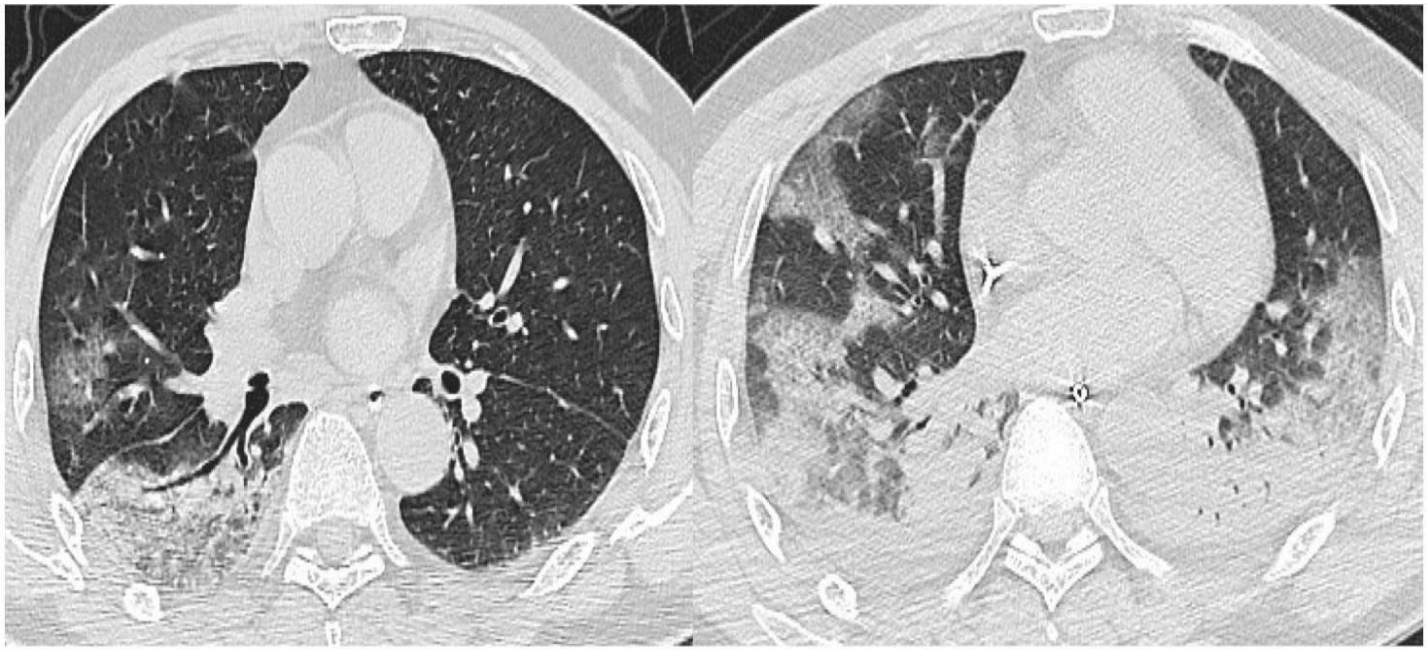
Nelle fasi più avanzate dell’infezione l’esame RX del torace mostra opacità alveolari multifocali bilaterali, che tendono alla confluenza sino all’opacamento completo del polmone, con possibile piccola falda di versamento pleurico associato.

Di contro, la TC del torace, in particolare la TC ad alta risoluzione (HRCT), è la metodica di scelta nello studio della polmonite COVID-19, anche nelle fasi iniziali, data l’elevata sensibilità della metodica.

La polmonite COVID-19 presenta reperti e pattern HRCT vari ed aspecifici, potendo trovarsi anche in altre infezioni polmonari, come quella da Influenza A (H1N1), da CMV, da altri coronavirus (SARS, MERS), da streptococco e nelle polmoniti da germi atipici (Clamydia, Mycoplasma).

La diagnosi di COVID-19 dovrebbe fondarsi sulla combinazione di dati epidemiologici, clinici e radiologici, e sui risultati del test RT-PCR, considerato il gold standard diagnostico. I reperti radiologici di più comune riscontro in HRCT, per quanto aspecifici, sono rappresentati da aree a “vetro smerigliato” multifocali bilaterali associate ad aree di consolidazione con distribuzione a chiazze, prevalentemente periferiche/subpleuriche e con maggior coinvolgimento delle regioni posteriori e dei lobi inferiori.

Il riconoscimento da parte del medico radiologo delle caratteristiche più peculiari all’imaging HRCT della polmonite COVID-19 è di cruciale importanza nella identificazione in fase iniziale della malattia, nella valutazione di severità e nella correttainterpretazione delle modificazioni temporali del quadro radiologico durante il follow-up, fino alla risoluzione. In tale contesto, l’imaging HRCT svolge un ruolo anche nella identificazione di eventuali casi di non completa risoluzione o di possibile re-infezione.



Immagini fornite dal Dr. **Vincenzo Schininà** - Resp. UOSD Diagnostica per Immagini
INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS - Roma

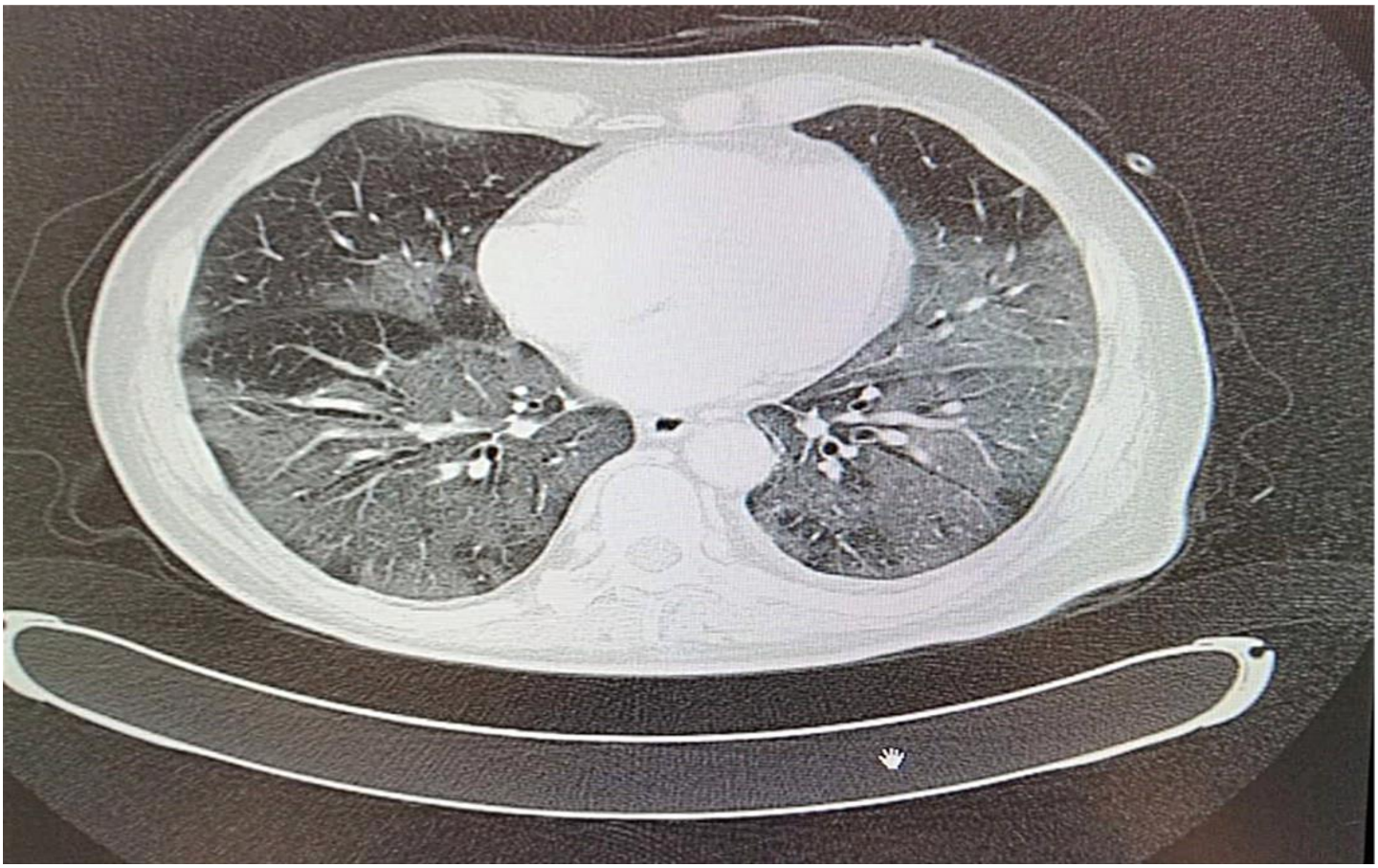


Immagine: TC di un paziente con polmonite COVID-19

Prognosi

Il tasso di letalità apparente, secondo i dati al 29 gennaio 2020, è di circa il 3%. Purtroppo i dati italiani riportano un tasso di letalità intorno al 6% **-**

- Coronavirus: il tasso di mortalità per età:

Età (anni)	Tasso di mortalità
>80	14,8%
70-79	8%
60-69	3.6%
50-59	1.3%
40-49	0.4%
30-39	0.2%
20-29	0.2%
10-19	0.1%
0-9	0%

-***Tasso di mortalità per chi ha altre condizioni mediche***

I medici e i ricercatori cinesi hanno messo in evidenza quali sono le probabilità di morire per COVID-19 in caso di cosiddetta comorbidità, cioè la presenza di condizioni cliniche preesistenti oltre all'infezione scaturita dal coronavirus. Dall'analisi dei dati sui casi confermati è emerso che la probabilità di morire varia in base alla patologia di cui si soffre. Anche in questo caso è importante sottolineare che i valori non rappresentano le percentuali di decessi legati a una determinata patologia, ma le probabilità di morire per COVID-19 per un paziente in presenza della stessa.

Le condizioni più letali sono risultate essere quelle legate all'apparato cardiovascolare, che rappresentano la principale causa di morte nei paesi industrializzati (assieme a quelle oncologiche). Condizioni preesistenti: Il tasso di mortalità per le persone infettate da malattie cardiovascolari preesistenti in Cina è stato del 13,2%. È stato del 9,2% per le persone infettate con alti livelli di zucchero nel sangue (diabete non controllato), dell'8,4% per l'ipertensione, dell'8% per le malattie respiratorie croniche e del 7,6% per il cancro. Le persone infette senza una malattia precedente rilevante sono morte nell'1,4% dei casi.

-Tasso di mortalità per genere*:*

Genere: le donne prendono la malattia con la stessa frequenza degli uomini. Ma solo il 2,8% delle donne cinesi che ha contratto l'infezione è morto a causa della malattia, mentre il 4,7% degli uomini infetti è morto. La malattia non sembra essere più grave nelle donne in gravidanza.

Il report dall'ISS che raccoglie i dati italiani fino allo scorso 24 marzo su COVID-19, evidenzia come i maschi rappresentino il 57,8% degli infetti e le femmine il 42,2%. La differenza tra i generi diventa più rilevante se si esaminano i numeri dei decessi e le fasce di età: il 70,9% sono maschi mentre le femmine sono il 29,1% e con una mediana per l'età di 78 anni negli uomini rispetto agli 82 delle donne. Il SARS-CoV-2 (Covid-19) entra nelle cellule bersaglio utilizzando l'enzima di conversione dell'angiotensina II (ACE2), localizzato sull'endotelio dei capillari polmonari da dove svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della pressione arteriosa. ACE2 è più espresso negli uomini rispetto alle donne. Non si esclude che questa significativa differenza, mantenuta tra popolazioni di diversi Paesi, possa essere legata anche a diverse abitudini e stili comportamentali come il fumo.

In Cina, per esempio, la prevalenza di maschi fumatori supera il 50% mentre quella delle donne è inferiore al 3% della popolazione. Non va sottovalutato che femmine e maschi differiscono nella risposta immunitaria. Anche se i maschi e le femmine hanno gli stessi elementi cellulari del sistema immunitario, le femmine sviluppano maggiori risposte immunitarie verso patogeni, compresi i virus, quindi sono meno suscettibili a contrarre infezioni da microrganismi. Il sistema endocrino, ed in particolare gli ormoni sessuali, possono modificare sia il numero che la "qualità" delle cellule immunitarie, modificandone la risposta ai patogeni.

Gli ormoni sessuali agiscono come importanti modulatori delle risposte immunitarie. Si tenga conto per esempio che il testosterone, l'ormone sessuale maschile, è generalmente un immunosoppressore, mentre gli estrogeni, importanti ormoni regolatori sessuali femminili, tendono a essere immunostimolanti. Studi pubblicati nel 2016 hanno documentato che gli estrogeni forniscono effetti protettivi in modelli animali infettati da ceppi di SARS-CoV, lo stesso ceppo di virus da cui è emerso il coronavirus responsabile di COVID-19. L'analisi della risposta immunitaria ci indica che gli individui di sesso femminile sviluppano risposte immunitarie, verso gli antigeni virali, più intense e più elevate rispetto al sesso maschile e questa caratteristica può determinare anche una risposta vaccinale diversa tra i generi. Maschi e femmine hanno chiare differenze nei cromosomi sessuali. Sul cromosoma X sono stati mappati circa 1000 geni, verso i soli 100 del cromosoma Y.

Molti dei geni del cromosoma X sono correlati all'immunità e codificano per proteine coinvolte nella risposta immunitaria fornendo alle femmine, che hanno 2 cromosomi X, il doppio di queste risorse. La finalità biologica di questo maggiore armamentario di difesa immunitaria delle donne è da imputare alla necessità di garantire una protezione della specie, ma comporta, come effetto negativo, che le donne sviluppano un maggior numero di malattie autoimmuni.

Per quanto riguarda la gravidanza i dati dalla pandemia cinese indicano che madri positive hanno dato alla luce neonati negativi al tampone per il virus, cosi come negativi per SARS-CoV-2 sono risultati il liquido amniotico, il sangue cordonale e il latte materno. Nonostante le differenze culturali, sociali ed epidemiologiche tra la Cina e l'Italia, e sebbene in presenza di diverse strategie di contenimento dell'infezione, i dati ci confermano che questo ceppo di coronavirus predilige i maschi

e specifiche fasce di età, manifestando una chiara indicazione di genere che merita grande attenzione mentre si stanno sperimentando farmaci e vaccini.

L'Organizzazione mondiale della sanità ha stimato martedì che il tasso di letalità globale per il coronavirus è circa il 3,4%. Il tasso di letalità di una malattia è diverso dal suo tasso di mortalità – quest'ultimo è il numero di decessi rispetto al numero di persone in una popolazione a rischio. Un tasso di letalità non riflette la probabilità che una determinata persona muoia se infetta.

Vedi APPENDICE: Allegato N.2 – Analisi ISPI - Conovairus in Italia, qual'è la vera letalità?

Terapia

Non esiste alcun trattamento specifico contro i coronavirus e le infezioni che quest'ultimi provocano.In genere, a un paziente in buona salute, con una comune infezione da coronavirus, i medici raccomandano di:

- Stare a completo riposo fino alla scomparsa della sintomatologia.
- Bere molti liquidi (reidratazione), per evitare la disidratazione.
- Assumere farmaci antinfiammatori e analgesici, contro il mal di gola e la febbre. Tra i farmaci più usati, rientrano **l'ibuprofene, il paracetamolo e l'aspirina**.

Nei casi più gravi si potrebbe rendere necessario un trattamento finalizzato al sostegno delle funzioni vitali, come la **ventilazione artificiale** o l'**ECMO**. Dal punto di vista della terapia intensiva (quindi analizzando i casi gravi) ci si trova di fronte a una malattia caratterizzata da una polmonite bilaterale interstiziale, che rientra a pieno nella definizione di ARDS ovvero una condizione acuta con ipossiemia grave e infiltrati polmonari bilaterali non attribuibile ad una disfunzione ventricolare sinistra. Ma dal punto di vista ventilatorio ha qualche peculiarità rispetto alle ARDS.

Sembra che la caratteristica principale sia la grave ipossiemia associata ad una compliance dell'apparato respiratorio superiore a quella che si rileva nei casi di grave sindrome da distress respiratorio acuto o ARDS. La sindrome del distress respiratorio acuto (ARDS) è una malattia acuta grave del polmone, che di solito si manifesta in terapia intensiva. E' caratterizzata dal danno diffuso della membrana alveolo-capillare, che determina un edema polmonare non cardiogenico ricco di proteine (accumulo di fluidi nel polmone) e insufficienza respiratoria acuta (ARF). L'ARDS provoca una grave ipossiemia, che è refrattaria all'ossigeno-terapia e necessita di ventilazione assistita.

La gravità della condizione patologica è stata definita mediante il rapporto tra la tensione arteriosa dell'ossigeno (PaO2, misurata in termini di mmHg) e la frazione di ossigeno nell'aria inspirata (FiO2).

ARDS lieve: 200 mmHg<PaO2/FiO2≤300 mmHg

ARDS Moderata: 100 mmHg<PaO2/FiO2≤200 mmHg

ARDS grave: PaO2/FiO2≤100 mmHg

Il paziente "tipo" con COVID-19, ha una gravissima disfunzione polmonare, con un PaO2/FiO2 di circa 100 mmHg (anchmeno), e di solito risponde bene alla pronazione con cicli di pronazione di circa 16 ore ciascuno Tuttavia secondo alcuni rianimatori siamo di fronte ad un paziente che non gradisce molto la ventilazione non-invasiva. Se ha un'ipossiemia grave, la ventilazione non-invasiva spesso rinvia l'inizio della terapia efficace, che è l'intubazione tracheale con la ventilazione meccanica invasiva.

La ventilazione meccanica è una forma di terapia strumentale che, attraverso un ventilatore meccanico, supporta il paziente con insufficienza respiratoria grave, permettendogli di ventilare adeguatamente e mantenendo scambi gassosi nella norma fra polmoni e ambiente.

Il ventilatore può essere impostato:

In modalità volumetrica: ha l'obiettivo di far sì che il paziente mantenga un volume corrente costante stabilito dall'operatore. Distinguiamo:

- ventilazione a volume controllato (VC): il ventilatore non rileva gli sforzi respiratori del paziente ed eroga gli atti respiratori secondo una frequenza al minuto stabilita. Viene stabilito un volume corrente per ogni atto respiratorio e il ventilatore continua ad insufflare aria fino al raggiungimento di quel valore, dopodiché si interrompe l'insufflazione e si apre la valvola per consentire la fuoriuscita di aria, ovvero l'atto espiratorio;
- ventilazione a volume assistito – controllato/Assist Control (AC): il ventilatore fornisce un atto respiratorio ogni volta che il paziente inizia a respirare. Il ventilatore, infatti, percepisce una pressione negativa data dallo sforzo inspiratorio ed eroga un atto respiratorio secondo il volume corrente impostato;
- ventilazione sincronizzata obbligata intermittente/Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV): è la modalità di ventilazione utilizzata in fase di svezzamento dal ventilatore. Gli atti erogati dal respiratore si sincronizzano con l'inspirazione del paziente. Se il paziente non dà inizio ad un atto respiratorio spontaneo, il ventilatore interviene erogando un atto respiratorio. Il volume corrente varia in base agli sforzi del paziente, ma il ventilatore garantisce che il paziente effettui un numero minimo prestabilito di atti al minuto.

In modalità pressometrica: il VM eroga sempre le stesse pressioni positive scelte dall'operatore, a prescindere dal volume corrente che sarà poi sviluppato dal paziente.

- ventilazione a pressione controllata (PCV): è il ventilatore che determina il tempo di inspirazione, senza che vi sia la partecipazione del paziente. Viene programmata una pressione di picco inspiratorio (PIP) e il ventilatore insuffla aria fino al raggiungimento del valore di pressione impostato. Raggiunto il limite, il ventilatore interrompe l'insufflazione e apre la valvola che consente la fuoriuscita dell'aria e quindi la fase espiratoria;
- ventilazione con supporto pressorio/Pressure Support Ventilation (PSV): è la modalità di ventilazione utilizzata quando il paziente respira spontaneamente, ma non è ancora pronto per essere estubato. Ogni atto respiratorio è iniziato e sostenuto dal paziente. Il ventilatore applica una pressione costante nelle vie aeree durante tutta l'inspirazione, che si sincronizza con lo sforzo inspiratorio del paziente;
- Ventilazione meccanica a pressione positiva continua/Continuous Positive Airway Pressure (CPAP): il ventilatore somministra al paziente una pressione elevata continua che si sovrappone alla ventilazione spontanea del paziente, migliorando l'ossigenazione e riducendo lo sforzo ventilatorio e il lavoro cardiaco.

In generale per pazienti Covid sembrerebbero efficaci queste raccomandazioni

1) non insistere con la ventilazione non-invasiva nei casi gravi;

2) utilizzare la PEEP (valore minimo di pressione positiva di fine espirazione) quindi una PEEP più elevata che in altri pazienti. Con il termine PEEP si intende la pressione di fine espirazione che viene applicata al paziente quando viene ventilato mediante un supporto meccanico invasivo o non invasivo. Generalmente la pressione di fine espirazione in un polmone sano è pari a 0 cmH2O, ma quando viene applicata una PEEP, tale pressione viene aumentata; la PEEP generalmente viene usata per cercare di evitare un collasso degli alveoli e delle vie aeree periferiche.

3) curare precocemente i pazienti più gravi.

ECMO

La tecnica dell'ossigenazione extracorporea mediante membrana (ECMO) permette un'ossigenazione artificiale completa del sangue, con la temporanea rimozione dell'anidride carbonica, con l'utilizzo di un ossigenatore a membrana, una pompa e due cannule di grande portata.

Le terapie possibili

Quali sono le molecole più promettenti nella cura del nuovo coronavirus? Attualmente sono più di 80 i trial clinici in atto per lo studio di possibili antivirali contro il nuovo coronavirus. Il coordinamento e il monitoraggio di questo immenso lavoro è in mano all'Organizzazione Mondiale della Sanità. Uno dei punti più delicati riguarda la standardizzazione dei protocolli di ricerca. Per far sì che i risultati siano immediatamente e contemporaneamente riproducibili e verificabili da centri di ricerca indipendenti tra loro, è necessario che tutti rispettino fedelmente le regole legate a come trattare i gruppi di controllo, la randomizzazione e ovviamente la misura precisa e finale dei risultati clinici. *"La priorità è anzitutto quella di far sì che i trial clinici siano condotti correttamente"*, ha dichiarato **Souma Swaminathan**, responsabile scientifico

dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. "In questo modo possiamo capire più facilmente quale trattamento funziona e quale non funziona, e i pazienti potranno avere benefici più rapidamente".

A febbraio 2020 sono stati iniziati test sull'impiego di alcuni farmaci per contrastare l'infezione del virus, tra questi: gli antivirali **Remdesivir** (impiegato anche per trattare l'infezione da Ebola e la *Henipavirus*) e **Triazavirin** (già preso in considerazione per la febbre di Lassa, l'Ebola e l'influenza aviaria) e la **clorochina** (utilizzata contro la malaria). La lista delle molecole possibili candidate come farmaci efficaci vede:

Remdevisir

Il **remdesivir**, sviluppato dall'americana Gilead Sciences, è un **antivirale** studiato come trattamento per la malattia da virus Ebola e le infezioni da virus di Marburg. Diversi studi hanno dimostrato la sua efficacia come antivirale contro virus diversi. La Gilead ha concesso il farmaco in uso compassionevole alla Cina Il suo meccanismo di funzionamento si basa sul blocco degli enzimi usati dai virus per replicarsi nelle cellule umane.

Fu sviluppato negli anni delle epidemie causate da ebola in Africa occidentale tra il 2013 e il 2016. La sperimentazione inizialmente portò a risultati che sembravano positivi (peraltro con scarsi effetti collaterali) ma poi si rivelò di scarsa efficacia in quel contesto mentre qualche anno prima aveva dato risultati promettenti per il trattamento di alcuni casi di MERS, sindrome causata da un altro coronavirus e che si era diffusa nel Medio Oriente.

Ulteriori studi avevano messo in evidenza la capacità del farmaco di contrastare la replicazione di altri coronavirus, compreso quello che causa la SARS, un'altra sindrome respiratoria grave il cui virus ha diverse caratteristiche simili a quello dell'attuale crisi sanitaria. Attualmente, il remdesivir non è approvato dalla Food and Drug Adminstration (FDA), l'agenzia governativa statunitense che si occupa dei farmaci, né da altri organismi di controllo in giro per il mondo. Verrà testato in due studi clinici di fase 3 che coinvolgeranno anche l'Italia (fonte AIFA).

Gli studi saranno inizialmente condotti presso l'Ospedale Sacco di Milano, il Policlinico di Pavia, l'Az. Ospedaliera di Padova, l'Az. Ospedaliera di Parma e l'Istituto Nazionale di Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani. Più avanti saranno identificati anche altri centri in altre regioni che dovessero presentare un'alta incidenza di infezioni da coronavirus.

I due protocolli al via in Italia valuteranno l'efficacia di remdesivir in due bracci di pazienti con diversa durata di terapia. Un gruppo di pazienti con polmonite da coronavirus associata a compromissione della funzionalità respiratoria e un altro con polmonite ma non ancora associata a un'alterazione della saturazione di O2 rilevante.

Clorochina fosfato

La **clorochina fosfato** invece è un'antimalarico dimostratosi efficace *in vitro* e su modelli animali contro numerosi virus tra cui il coronavirus della SARS. L'idea di usare la clorochina contro il coronavirus della SARS fu avanzata da **Andrea Savarino**, ora ricercatore dell'Istituto Superiore di Sanità, nel 2003 attraverso la rivista scientifica Lancet Infectious Diseases.

L'ipotesi si basava su un'analisi della letteratura da cui si evinceva un effetto antivirale ad ampio spettro della clorochina. Inoltre quest'ipotesi teneva conto delle proprietà immunomodulanti del farmaco, usato talvolta con successo nel trattamento dell'artrite reumatoide. Nel 2009 sempre il gruppo del Prof. **Van Ranst** mostrò l'efficacia in vivo della clorochina, su un modello animale (topi infettati con un altro coronavirus).

E' stata impiegata in 285 pazienti cinesi affetti da COVID-19 e i risultati suggeriscono che l'impiego del farmaco, alla dose di 250 mg ogni 12 ore per 10 giorni, si correli a un miglioramento clinico e alla riduzione dei tempi di ospedalizzazione. Inalternativa può essere usata l'**idrossiclorochina** alla dose di 200 mg ogni 12 ore (5 mg/kg/die).

Il farmaco rallenterebbe l'internalizzazione cellulare del virus aumentando il Ph endosomiale e alterando la glicosilazione dei recettori cellulari del nuovo Coronavirus come dimostrano alcuni studi in vitro e in animali (3, 4).

Il lento meccanismo d'azione rende potenzialmente più probabile una sua efficacia come supporto terapeutico nelle forme di infezione mild.

MORGAGNI LEONARDO CESALPINO LANCISI
SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA

SOCIETA' ITALIANA DI CARDIOLOGIA

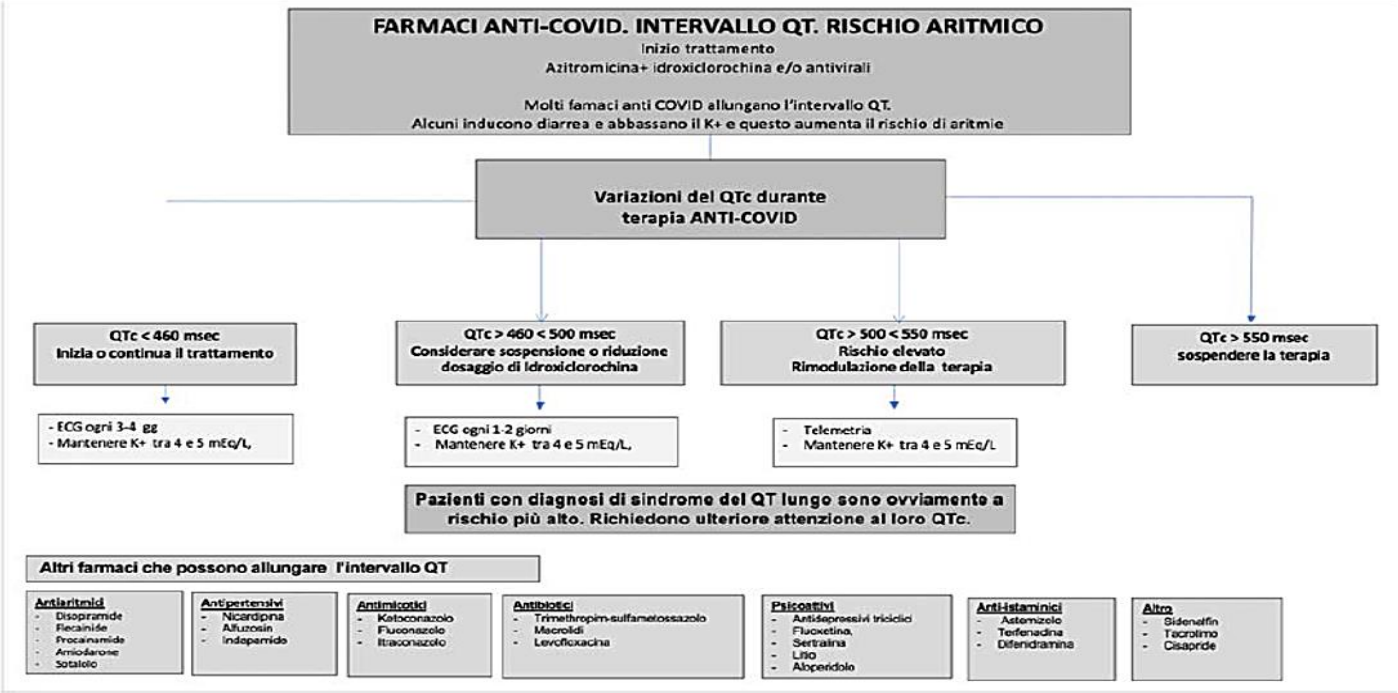
Via Po, 24 – 00198 Roma

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE PER COVID-19 ED INTERVALLO QT

La **Società Italiana di Cardiologia** intende informare i medici sulle possibili interazioni farmacologiche delle terapie utilizzate nei pazienti Covid 19 per poter valutare i rischi della infezione e quelli delle terapie.

In particolare, sono state utilizzate per il trattamento di Covid-19 nuove associazioni idrossiclorochina-azitromicina e lopinavir-ritonavir, cioè farmaci che bloccano la corrente Ikr e che possono allungare significativamente l'intervallo QT. Inoltre, la diarrea coesistente nei Covid-19 (o indotta da farmaci antivirali) può provocare ipopotassiemia potenziando l'effetto aritmogeno del prolungamento dell'intervallo QT e favorire tachiaritmie ventricolari potenzialmente pericolose.

Viene allegato uno schema, di valore indicativo, per aiutare la gestione clinica allo scopo di ridurre i rischi aritmici delle terapie anti-Covid.



Roma 27 Marzo 2020

Prof. Ciro Indolfi
Presidente Società Italiana di Cardiologia

Prof. Peter J. Schwartz

Fonte: https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-e-QT.pdf

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID 19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso off-label è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

Inquadramento L'**idrossiclorochina** (Plaquenil® cp da 200mg o corrispondente generico) è un analogo della clorochina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente nel nostro Paese è utilizzata in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla clorochina) riguardo alla sua tollerabilità.	
Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?	***Razionale*** Idrossiclorochina (HCQ) e clorochina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato *in vitro* o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci inoltre interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Dati *in vitro* riportano che la CQ è in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-COV-2 a dosi utilizzate nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergisticamente potenziare l'effetto antivirale *in vivo*. Da studi *in vitro* sembra inoltre che gli effetti sulle cellule sono osservabili sia quando il farmaco è presente prima sia quando è presente dopo l'inoculo virale. CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone dove sembrano concentrarsi. La scelta di HCQ deriva da una maggiore efficacia *in vitro*; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	***Studi clinici*** Rispetto alla patologia da COVID-19: - esistono alcuni risultati aneddotici; - i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della clorochina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19; - una *consensus* recentemente pubblicata in Cina ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG. Uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile della clorochina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla clorochina).
Per quali pazienti è raccomandabile?	***Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico*** **In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati.**

	Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando: - ***le patologie associate.*** Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici). - ***le associazioni farmacologiche.*** In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT. - ***l'anamnesi di favismo*** (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito. **Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di idrossiclorochina con lopinavir/ritonavir e/o né l'eventuale ulteriore aggiunta di azitromicina.** Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso la si associ a farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità, in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia. ***Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è urgente uno studio randomizzato che ne valuti l'efficacia clinica.*** ***Linee di Indirizzo per l'uso profilattico*** **Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni *in vitro*, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare.** **L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.**
A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?	***Dosaggio consigliato*** Se in monoterapia: 1° giorno somministrare **idrossiclorochina** 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die Idealmente la durata del trattamento dovrà esseredi almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bfi/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=foster_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b13
Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?	***Modalità di prescrizione*** Non ha limitazioni prescrittive Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. La richiesta del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	**Avvertenze** (da scheda tecnica)**:** **Prolungamento dell'intervallo QT** congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia(<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette. **Ipoglicemia** anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio) **Insufficienza epatica o renale** **Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.** HCQ non è controindicata in gravidanza e allattamento Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
	Principali Interazioni (da scheda tecnica) **con:**

Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	- digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi) - antiepilettici - ciclosporina Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito*:* https://www.covid19-druginteractions.org/ per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
Bibliografia	Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3 SIF: Scheda informativaClorochina/idrossiclorochinaperprevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Clorochina-Idrossiclorochina.pdf Wang M, et Al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0 Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998 Gao J et Al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/-char/en Corteggiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub (article in press) [accesso 20 marzo 2020] J Antonio Aviña-Zubieta et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998;**57**:582–587 . https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases Samya Mohammad Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients Arthritis Care & Research2018; 70, 481–485 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296

Fonte: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina1-002_01.04.2020.pdf/5d35dbb6-c9e7-1e17-8798-92952512fdcc

<u>Enoxaparina sodica</u>

Studi in vitro condotti da un gruppo di ricercatori cinesi hanno rivelato che il virus SARS-CoV-2 sembra scomparire a contatto con elevate concentrazioni di **enoxaparina sodica**, un anticoagulante fra i più utilizzati per la prevenzione del tromboembolismo venoso. L'interessante scoperta ha indotto gli scienziati cinesi ad avviare studi clinici, somministrando un alto dosaggio del principio attivo a pazienti colpiti da Covid-19, e i risultati preliminari sembrano molto promettenti.

He-palink Group, leader mondiale nella produzione di eparine, ha infatti iniziato due trial clinici in Shenzhen No. 3 presso il People's Hospital e presso il Concord Hospital legato al Tongji Medical School, all'interno del complesso universitario Middle China Science & Technology University, volti a confermare e ad approfondire i dati.
A fronte di queste importanti evidenze scientifiche, l'azienda Techdow – controllata italiana di Hepalink – sta attualmente dialogando con l'Aifa (Agenzia Italiana del Farmaco) per far partire anche in Italia una sperimentazione clinica, con l'obiettivo di verificare l'efficacia di *enoxaparina* nell'eliminazione del virus SARS-CoV-2 e testare sul campo i risultati che ci arrivano dalla Cina.

Ora l'utilità del noto anticoagulante sembra andare oltre, poiché dal lontano Oriente giungono dati che suggeriscono un suo ruolo sul meccanismo stesso di azione del virus: mettendo a contatto in vitro l'**enoxaparina sodica** in concentrazione elevata con il nuovo coronavirus, il principio attivo sembra determinare una significativa riduzione dell'agente patogeno, che si legherebbe all'eparina invece di attaccare le cellule dell'organismo: l'eparina è infatti caratterizzata da una struttura molecolare simile a quella del sito della parete cellulare a cui aderisce il SARS-CoV-2 prima di penetrare nella cellula.Dati così incoraggianti hanno spinto i ricercatori cinesi ad avviare alcune sperimentazioni cliniche direttamente su pazienti

infettati, utilizzando il farmaco per contrastare il virus, a dosaggi superiori a quelli usati per la profilassi e sino alla riduzione dei marker infiammatori e alla negativizzazione dei test.
"Sulla base di questi significativi risultati – spiega il professor **Andrea Stella**, Scientific Advisor di Techdow Pharma Italy – Techdow è ora in fase di discussione con AIFA e intende mettere a disposizione le proprie competenze scientifiche per promuovere anche in Italia uno studio clinico sull'uso sperimentale di **enoxaparina** sodica nei pazienti affetti dal nuovo coronavirus, prevedendo l'impiego di un dosaggio del farmaco più alto rispetto a quello utilizzato di norma per la profilassi del tromboembolismo venoso.

L'auspicio è che **enoxaparina** possa confermare la propria efficacia nell'indebolire il virus, offrendo così una nuova potenziale arma nella lotta alla temibile infezione da COVID-19". (Fonte: https://www.pharmastar.it/news/altre-news/covid-19-raccomandata-dalloms-per-i-pazienti-ospedalizzati-enoxaparina-potrebbe-contribuire-anche-a-contrastare-il-virus-31679)

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)

Un'altra possibile terapia, già peraltro utilizzata su due pazienti cinesi ricoverati all'Istituto Spallanzani, è basata sulla somministrazione combinata di **lopinavir/ritonavir (Kaletra)** due antivirali comunemente utilizzati per curare l'infezione da HIV e che ha mostrato un'attività antivirale anche sui coronavirus.

Il **Kaletra** fu saggiato empiricamente in pazienti con SARS da VCC Cheng et al. del Queen Mary Hospital di Hong Kong durante l'epidemia del 2003, i quali riportarono qualche beneficio nei pazienti trattati. Questo farmaco appartiene alla categoria degli inibitori della proteasi di HIV, un enzima fondamentale per il taglio finale delle varie componenti virali. Il fatto che in seguito fosse stato dimostrato inibire anche una proteasi del virus della SARS fu piuttosto stupefacente, perché la proteasi di HIV e quelle dei coronavirus non condividono somiglianze strutturali.

L'idea di usare la **clorochina in combinazione con lopinavir e ritornavir** contro il coronavirus della SARS fu lanciata per la prima volta sempre da Savarino nel 2005, basandosi su osservazioni da lui precedentemente effettuate in cellule infettate con un virus di una famiglia diversa (HIV). Il principio è che la clorochina mostra un effetto antivirale sinergico con il lopinavir, a causa del fatto che i due farmaci somministrati insieme bloccano alcune pompe come la glicoproteina P, che attraversano la membrana delle cellule e che estrudono dalla cellula il lopinavir.

Questo effetto permetterebbe una migliore penetrazione del farmaco nei tessuti. Dato che queste pompe di membrana sono ubiquitarie nei tessuti, si ipotizzò che questo effetto potesse anche sussistere nelle cellule che sono bersaglio dei Coronavirus. Si è visto che la clorochina ed il ritonavir (una delle due componenti di lopinavir/ritornavir) hanno un effetto inibitorio sul nuovo coronavirus nCoV 2019, che condivide con il virus della SARS circa l'80% del genoma. Come il remdesivir, anche queste due molecole agiscono sugli enzimi usati dai virus per replicarsi all'interno delle cellule.

Secondo alcuni test preliminari condotti in vitro in un laboratorio dell'Università di Zhejiang dal team di ricercatori cinesi guidati da **Li Lanjuan**, una delle principali ricercatrici cinesi impegnata nella ricerca della cura contro la malattia, la cura per sconfiggere il coronavirus potrebbe essere rappresentata da due farmaci l'Arbidol e il Darunavir, che potrebbero inibire il virus.

Il team è convinto di quanto afferma e la ricercatrice Li Lanjuan avrebbe già chiesto che i due medicinali venissero inseriti nel programma di cure elaborato dalla Commissione sanitaria nazionale contro il virus 2019-nCoV. Secondo quanto affermato da **Chen Zuobing**, membro del team, i due farmaci (per cui serve la prescrizione medica) sono stati usati per curare i pazienti della provincia.

Umifenovir

Arbidol (conosciuto anche come **umifenovir**) è un medicinale antivirale, utilizzato per l'infezione influenzale in Russia e in Cina. Il farmaco è candidato per il trattamento di epatite C. Il farmaco, al momento, risulta non approvato per l'uso nei Paesi occidentali. Non compare tra i farmaci approvati dalla FDA. La casa produttrice è Pharmstandard, la principale azienda farmaceutica russa impegnata nello sviluppo e nella produzione di medicinali avanzati.

Darunavir

Il trattamento con **Darunavir** (conosciuto anche con il nome **Prezista**) è, invece, approvato anche per l'utilizzo in Europa. Il farmaco, co-somministrato con una bassa dose di **ritonavir** è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento antiretrovirale dei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana, HIV-1.

A scoprire il medicinale è stata la Janssen-Cilag, azienda del gruppo Johnson & Johnson con sede in Belgio, che nel 2015 ha rinunciato al brevetto con l'obiettivo di sviluppare, con le altre case farmaceutiche, terapie per lo sviluppo di nuove formulazioni pediatriche di farmaco per l'HIV. Tra i produttori c'è la casa farmaceutica Mylan, dei Paesi Bassi, è una delle più grandi aziende di farmaci equivalenti (e non solo) al mondo. La società produce più di 1400 medicinali.

Per quanto riguarda **Darunavir, remdesivir e clorochina** sono i tre farmaci che fanno parte della cosiddetta "cura cinese" contro il Coronavirus (essendo stati sperimentati dall**'Università di Zhejiang**).

Recentemente l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) ha dato il via libera a un ampio studio clinico mondiale, chiamato **Solidarity,** che testerà quattro tra i farmaci che si sono rivelati più incoraggianti nella lotta alla Covid-19. Gli scienziati hanno suggerito dozzine di composti esistenti per la sperimentazione, ma l'Oms si sta concentrando su quelle che ritiene le quattro terapie più promettenti:

Remdesivir, un composto antivirale sperimentale sviluppato da Gilead contro l'ebola;

Clorochina e idrossiclorochina, trattamento per la malaria testato per la prima volta durante la seconda guerra mondiale;

Ritonavir/Lopinavir, combinazione di farmaci sviluppata da Abbott contro Hiv, che sarà testata da sola o in associazione con

Interferone beta, una molecola coinvolta nella regolazione dell'infiammazione. L'interferone beta infatti ha mostrato un effetto nei pazienti infetti da Mers-

Lo studio, che potrebbe includere molte migliaia di pazienti in decine di paesi, è stato progettato per essere il più semplice possibile. In modo che anche gli ospedali maggiormente impegnati nella gestione dei pazienti con Covid-19 possano partecipare. "**Si tratta di uno sforzo senza precedenti – come sottolinea la rivista Science – ideato per raccogliere rapidamente dati scientifici affidabili durante una pandemia".** Iscriversi al trial Solidarity è facile. Quando una persona con un caso confermato di Covid-19 è considerata ammissibile, il medico può inserire i dati del paziente in un sito Web dell'Oms; il disegno non è in doppio cieco, quindi potrebbero esserci effetti placebo da parte di pazienti che sanno di aver ricevuto un farmaco candidato contro Covid-19.

Ma l'Oms giustifica il possibile bias con il dover bilanciare il rigore scientifico con la velocità. "L'idea di Solidarity è nata meno di due settimane fa – ricorda **Henao-Restrepo** – e l'agenzia spera di avere la documentazione di supporto e dati dai centri di gestione già la prossima settimana. Lo stiamo facendo a tempo di record". Per ottenere risultati attendibili dallo studio, è probabile che dovranno essere assunte diverse migliaia di pazienti.

Nello stesso tempo l'Aifa ha concesso ai medici di medicina generale la possibilità di prescrivere gli antiretrovirali (ARV) ossia i farmaci per l'HIV nella gestione quotidiana del paziente affetto da Covid.

Tuttavia ci sono importanti considerazioni da fare sull'uso degli ARV.

Ai tempi della SARS, nel 2003, qualcuno li usò e scrisse che aveva visto un effetto. Ma non si trattava di un trial, non c'era braccio di controllo. In Cina il protocollo a base di ARV fino a poco tempo fa era molto considerato, sebbene non fossero mancati articoli che ne mettevano in risalto l'inefficacia.

Ora questo articolo su NEJM (https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282…) riporta i risultati di un trial vero e proprio: **"we found that lopinavir–ritonavir treatment did not significantly accelerate clinical improvement, reduce mortality, or diminish throat viral RNA".**

Gli antiretrovirali (ARV) sono farmaci diretti e sviluppati contro HIV. Quello che viene principalmente testato contro il Sars–Cov-2 è Kaletra, una combinazione lopinavir-ritonavir dove lopinavir è un inibitore di proteasi dell'HIV e ritonavir inibisce la distruzione metabolica di lopinavir. Gli inibitori di proteasi bloccano la replicazione del virus (HIV) inibendo il processo di "maturazione" delle proteine virali all'interno della cellula. Ovviamente tutti i virus hanno proteasi, ma sono diverse da quella di HIV quindi gli inibitori di proteasi di HIV non funzionano su SARS-CoV-2 e ciò era già stato provato in vitro. Gli antiretrovirali sono uno specifico sottoinsieme della classe terapeutica degli antivirali che contiene di tutto, dal più vecchio aciclovir agli inibitori di NS3-4 di HepC, passando per gli inibitori di neuroaminidasi dei virus influenzali (oseltamivir, peramivir IV) e per i più recenti inibitori di RdRp come remdesivir (che al momento continua ad essere la migliore speranza che abbiamo contro COVID-19).

Avigan o Favipiravir è un inibitore di RdRp.

E' approvato in Giappone come antiinfluenzale (https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi…) e la sua storia merita un esame più attento. Nasce in casa Toyama Chemical Co (una controllata di FujiFilm) nell'ambito di una ricerca per ottenere un antivirale efficace contro ceppi influenzali resistenti al tamiflu, da uno screening fenotipico su cellule infettate da virus influenzali (non si conosce però la linea cellulare).

E' stato poi testato su cellule MDCK (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/) e qui sono stati trovati metaboliti intracellulari. Faviripavir non è un farmaco, ma un pro-farmaco. La sua trasformazione in favipiravir-RTP probabilmente è a carico di adenina fosforibosil transferasi, con i due successivi acidi fosforici aggiunti da un qualche enzima del pathway della biosintesi delle pirimidine (dal lisato delle cellule trattate sono state isolati sia favipiravir-RTP che favipiravir-RDP - il difosfato). Favipiravir, per essere trasformato nel suo metabolita efficace, deve contendersi gli enzimi necessari con le molecole su cui di solito agiscono: non è detto che ogni linea cellulare garantisca lo stesso livello di trasformazione di favipiravir nel suo metabolita attivo.

La sua efficacia in vitro è strettamente correlata alla linea cellulare utilizzata ma nonostante tutto nel trial cinese con braccio di controllo favipiravir ha migliorato le condizioni dei trattati del 30%. (https://www.biospace.com/…/fujifilm-influenza-drug-shows-e…/).

Ora è abbastanza chiaro che così com'è favipiravir non è precisamente ottimale, come candidato farmaco probabilmente si potrebbero operare delle modifiche per migliorarne l'attività (passare direttamente a faviparivir-RTP, o rielabolarlo secondo il template ProTide). Ad oggi attendiamo comunque ulteriori trial. Il 2 aprile 2020 si è appreso che l'Istituto dei tumori Pascale di Napoli parteciperà al trial clinico internazionale, coordinato dai ricercatori cinesi, per testare Avigan e la sua efficacia nella cura dei pazienti Covid ivi ricoverati.

Vedi APPENDICE: Allegato n.3 - Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19 (SIMIT – Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali – Sezione Regione Lombardia)

Il fatto che Covid-19 dia origine a una fortissima infiammazione scatenando la tempesta di citochine ha portato gli scienziati a concentrarsi anche su questi aspetti.

Una **tempesta di citochine**, detta anche **ipercitochinemia**, è una reazione immunitaria potenzialmente fatale. Consiste in una reazione a catena che coinvolge le citochine e i globuli bianchi, in cui i livelli delle varie citochine sono estremamente elevati. In alcuni casi la reazione immunitaria può essere fatale. Perché si scatena la tempesta di citochine? Quando il

sistema immunitario combatte i microrganismi patogeni, le citochine segnalano alle cellule immunitarie come le cellule T e i macrofagi la necessità di viaggiare verso il sito dell'infezione. Inoltre, le citochine attivano le stesse cellule, stimolandole a produrre altre citochine. Normalmente, il corpo ha dei sistemi che regolano questo meccanismo, ma in alcuni casi la reazione diventa incontrollata, e troppe cellule immunitarie sono attivate in un unico luogo. La ragione precisa non è completamente compresa, ma può essere causata da una risposta esagerata del sistema immunitario nei confronti di un invasore nuovo e percepito come altamente patogeno. Le tempeste di citochine possono danneggiare significativamente i tessuti e gli organi del corpo. Se una tempesta di citochine avviene nei polmoni, ad esempio, può verificarsi un accumulo di fluidi e cellule immunitarie che può a sua volta bloccare le vie respiratorie e portare alla morte. La tempesta di citochine è l'espressione sistemica di un sistema immunitario forte e in salute, che rilascia più di 150 mediatori conosciuti dei processi infiammatori (citochine, radicali liberi e fattori di coagulazione).

Sia le citochine pro-infiammatorie (come il fattore di necrosi tumorale **alfa,** l'interleuchina 1 e l'interleuchina 6) sia le citochine infiammatorie (come l'interleuchina 10 **e il ricettore antagonista dell'Interleuchina 1**) sono elevate nel siero dei pazienti affetti da tempesta di citochine. La tempesta di citochine può verificarsi in un certo numero di malattie infettive e non, tra cui la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), la sindrome da distress respiratorio (ARDS), la sepsi, l'Ebola, l'influenza aviaria, il vaiolo e la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). La tempesta di citochine può anche essere indotta da alcune medicine. Il farmaco sperimentale TGN1412 causò sintomi molto gravi, probabilmente dovuti a una tempesta di citochine, quando fu somministrato a sei individui che partecipavano a un trial clinico di Fase I. Il primo riferimento all'espressione *tempesta di citochine* nella letteratura medica risale a **Ferrara** et al. nella GVHD, nel febbraio del 1993.

Si crede che le tempeste di citochine siano state responsabili di molte vittime durante la pandemia di influenza del 1918, che uccise un numero sproporzionato di giovani adulti. In questo caso, un sistema immunitario sano potrebbe aver costituito uno svantaggio. I risultati preliminari delle ricerche da Hong Kong hanno anche indicato che la stessa ragione potrebbe essere alla base di molte delle morti durante l'epidemia di SARS nel 2003. Anche le morti umane dell'epidemia aviaria H5N1 solitamente implicano una tempesta di citochine.

L'alta mortalità recentemente riportata tra i giovani sani durante l'epidemia di influenza suina del 2009 ha portato ad ipotizzare che le tempeste di citochine possano essere responsabili di queste morti, anche perché l'influenza suina risulta appartenere allo stesso ceppo dell'influenza spagnola del 1918. Tuttavia, i Centri per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CDC) hanno indicato che i sintomi riportati da questo ceppo sono finora simili a quelli di una normale influenza stagionale, e hanno affermato che al momento vi sono "informazioni insufficienti sulle complicazioni cliniche di questa variante dell'infezione virale da influenza A di origine suina (H1N1)." La tempesta di citochine è anche implicata nella sindrome polmonare da hantavirus.

Tocilizumab

Il **tocilizumab**, è un anticorpo monoclonale umanizzato sviluppato dalla casa farmaceutica Hoffmann-La Roche e posto in vendita con il nome commerciale di **RoActemra**. È un farmaco immunosoppressore, studiato soprattutto per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), dell'artrite idiopatica giovanile sistemica, una grave forma di artrite reumatoide dei bambini, nell’arterite a cellule giganti o Horton.

Il tocilizumab è attivo contro i recettori di membrana e solubili dell'interleuchina-6 (IL-6R). L'interleuchina-6 (IL-6) è una citochina che gioca un ruolo importante nella risposta immunitaria ed è implicata nella patogenesi di molte malattie, quali le malattie autoimmuni, il mieloma multiplo e il cancro della prostata. Nel 2016 è stato oggetto di un trial, con riscontri positivi, per il trattamento di gravi casi di asma con componente immunodegenerativa. Tuttavia, non è stato ancora approvato per il trattamento di tale patologia. Il tocilizumab è stato sperimentato in Cina e in Italia contro gli effetti del virus SARS-CoV-2 nel corso della pandemia di COVID-19 del 2019-2020.

Il primo utilizzo del farmaco in Italia nel trattamento dell'infezione da COVID-19 durante la pandemia del 2020 è stato reso possibile da una stretta collaborazione tra il direttore della Unità operativa complessa di Oncologia dell'Azienda Ospedaliera dei Colli, il direttore dell'Unità di Oncologia, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto "Pascale" di Napoli e ricercatori cinesi della Università di scienze e tecnologia della Cina. A distanza di 24-48 ore dall'infusione, sono stati evidenziati nei pazienti trattati dei miglioramenti definiti incoraggianti dai medici curanti. In Cina sono stati trattati ventuno pazienti, che hanno mostrato importanti segni di miglioramento del quadro clinico già nelle prime 24-48 ore dall'inizio della terapia.

Il trattamento viene effettuato in un'unica somministrazione, senza interferire con il protocollo terapeutico basato sulla somministrazione di farmaci antivirali. Allo stesso tempo, i ricercatori cinesi stanno testando il farmaco biologico in uno studio clinico che prevede di includere 188 pazienti con sars-cov-2, che durerà fino al 10 maggio. Roche, che nel mese di febbraio ha donato **tocilizumab** per un valore di circa 2 milioni di dollari, ha affermato che il processo è stato avviato in modo indipendente da una terza parte. Con l'obiettivo di esplorare l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Il tocilizumab è un farmaco anti artrite che sta dando buoni riscontri nella cura dei pazienti affetti da Covid-19, la malattia provocata dal nuovo coronavirus. In merito all'utilizzo del farmaco, si è espresso il Consiglio dei Reumatologi Italiani (CReI), in un position paper, che riportiamo di seguito, in cui, in estrema sintesi, viene "raccomandata la partecipazione di un reumatologo esperto per la conoscenza del tocilizumab nella real life della propria attività clinica".

In seguito a questo successo terapeutico, il 3 Marzo 2020 sono state pubblicate in Cina le linee guida diagnostiche e terapeutiche dell'infezione da nuovo coronavirus. In tali linee guida la National Health Commission (NHC) della Cina definisce il tocilizumab una efficace terapia di supporto da poter usare nei pazienti con infezioni da nuovo coronavirus e severo impegno polmonare interstiziale e con elevati livelli di IL6. Il protocollo prevede una o due somministrazioni di farmaco, della durata ognuna non inferiore a 1 ora, da praticare nel giro di 24 ore, con la prima dose ev di 4-8 mg/Kg (dose raccomandata 400 mg, non essendo superabili comunque gli 800 mg nella dose singola).

Nel caso non ci fossero miglioramenti nel giro di 12 ore si potrà somministrare una seconda infusione di farmaco allo stesso dosaggio della prima. Criteri di inclusione sono un'età > 18 anni, una grave insufficienza respiratoria da documentata interstiziopatia polmonare, il rapido peggioramento degli scambi gassosi senza possibilità di intervenire in tempi rapidi con ventilazione non invasiva (NIV), il peggioramento degli scambi gassosi tale da richiedere ventilazione non invasiva o invasiva (COVID-19 severity scale > 3), gli elevati livelli sierici di IL 6 (> 40 pg/ml) o, in alternativa, elevati livelli di D-Dimeri > 1500 o D-Dimeri in progressivo aumento. Criteri di esclusione sono valori di AST/ALT superiore a 5 volte i valori normali, un numero di neutrofili inferiore a 500 cell/mmc, un numero di PLT inferiore a 50.000 cell/mmc, una documentata sepsi da altri patogeni (compreso la tubercolosi), una diverticolite complicata o una perforazione intestinale, una infezione cutanea in atto non controllata da terapia antibiotica, una contemporanea terapia immunosoppressiva anti-rigetto.
(Fonte: www.gov.cn/zhengceku/2020- 03/04/content_5486705.htm linee guida in lingua originale).

Per i buoni risultati registrati prima in Cina e poi in Italia, l'AIFA sta predisponendo uno studio multicentrico nazionale che possa validare il farmaco in questi malati oltre a stabilirne il/i dosaggi terapeutico/i che per il momento sono ereditati dall'esperienza cinese.

Altre molecole anti-reumatiche potenzialmente in grado di rallentare gli effetti clinici della COVID-19 sono la **clorochina fosfato e l'idrossiclorochina, il baricitinib e il nintedanib.**

Vedi APPENDICE: Allegato N.4 - TOCIVID "Studio multicentrico su efficacia e sicurezza di tocilizumab nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da COVID-19" - Istituto Nazionake Tumori IRCCS- Fondazione G. Pasale- NAPOLI 18.3.20

Baricitinib

Il baricitinib, inibitore NAK con elevata affinità per AAK1, regolatore clatrina-mediata dell'endocitosi, e farmaco indicato nella terapia dell'artrite reumatoide, sembra poter inibire l'endocitosi del SARS-CoV-2 impedendo l'infezione cellulare. Inoltre per la sua potente azione inibitoria del segnale JAK-STAT potrebbe essere efficace nell'interferire con la risposta infiammatoria secondaria alle citochine liberate in corso di COVID-19. L'uso del farmaco per 7-14 giorni sembra accompagnarsi a scarsi effetti collaterali. Inoltre non interferendo con il catabolismo degli anti-virali attualmente in uso nell'epidemia da COVID-19 (lopinavir, ritonavir e remdesivir), se ne potrebbe ipotizzare l'uso in combinazione con un potenziamento dell'inibizione dell'infettività virale e della aberrante risposta infiammatoria dell'ospite (5).

Nintedanib

Il nintedanib, potente inibitore delle tirosin-kinas, con particolare affinità per il tessuto polmonare, ha attuale indicazione clinica nella fibrosi polmonare idiopatica e ha avuto recentemente parere favorevole da parte della EMA alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento della interstiziopatia polmonare secondaria a sclerosi istemica. Il farmaco per la sua potente azione anti-infiammatoria e inibitoria sull'angiogenesi e sulla sintesi e mantenimento della fibrosi post-infiammatoria è sotto osservazione come farmaco di potenziale interesse per il rallentamento della interstiziopatia polmonare secondaria a COVID-19 al pari dei tre precedenti farmaci.

La posizione del Collegio dei Reumatologi Italiani (CReI)

"Per una infezione, come quella da SARS-Cov-2, che non ha cure specifiche e che causa un numero elevato di morti è nostra opinione che sia molto importante poter avere a disposizione un farmaco come il tocilizumab in grado potenzialmente, e in un'alta percentuale di casi, di far superare la fase critica dell'infiammazione polmonare interstizio-alveolare, nelle sue forme severe (ARDS o pre-ARDS).

Il CReI condivide pertanto l'uso del Tocilizumab nei casi severi di COVID-19 con interessamento interstiziale polmonare e con elevati livelli di IL6 circolante. Lo schema terapeutico, consigliato anche dal CReI, in attesa di valutare i dati provenienti da studi coordinati da AIFA e in fase di attivazione in questi giorni in Italia, è quello consigliato nelle linee guida della NHC cinese (vedi sopra). Si raccomanda tuttavia di considerare attentamente sia i criteri di inclusione che di esclusione al suo uso. La creazione di una TASK force per ciascuna sede interventistica ospedaliera crediamo sia condizione preliminare necessaria essendo obbligatorio l'intervento e il parere di clinici provenienti da più aree specialistiche. La partecipazione di un reumatologo esperto è raccomandata per la conoscenza del tocilizumab nella real life della propria attività clinica.

Il CReI condivide il potenziale uso nelle forme MILD da COVID-19 della clorochina-fosfato o, in alternativa, dell'idrossiclorochina. Ritiene inoltre interessante il meccanismo di azione, potenzialmente utile nella gestione della infiammazione interstiziale polmonare successiva a COVID-19, sia del baricitinib che del nintedanib sul cui uso nella pratica clinica si riserva di valutarne le potenzialità in futuri studi clinici. .

Il CReI ha deciso di pubblicare questo documento per portare ai reumatologi, alle società dei malati reumatici e ai malati reumatici stessi dati aggiornati sull'infezione dovuta a SARS-Cov-2 e per esprimere la propria posizione relativamente all'uso di alcuni farmaci anti-reumatici nella COVID-19, primo tra tutti il tocilizumab nelle forme severe di interessamento polmonare".

Eculizumab

L'idea di ricorrere a farmaci per spegnere l'eccessiva risposta infiammatoria ha indotto alcune case farmaceutiche a guardare con attenzione al loro portfoglio prodotti selezionando anche alcuni farmaci particolari destinati al trattamento

di malattie rare come **eculizumab** un anticorpo monoclonale prodotto da Alexion con la tecnologia del DNA ricombinante.

Eculizumab (**SOLIRIS**) è attualmente approvato per il trattamento della sindrome emolitico-uremica atipica, della miastenia gravis generalizzata refrattaria e dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica. Eculizumab è un inibitore della porzione terminale della cascata del complemento (frazione proteica C5) che agisce modulando la risposta infiammatoria e sarà testato all'interno dello studio SOLID-C19 nella speranza di spegnere la risposta infiammatoria permettendo ai pazienti di rimanere in trattamento con terapia di supporto.

Sarilumab

Con un comunicato stampa, **Sanofi e Regeneron** hanno annunciato l'avvio di un programma di trial clinici che utilizzerà sarilumab (**KEVZARA**), un farmaco utilizzato nell'artrite reumatoide (AR) nei pazienti ospedalizzati per polmonite severa da Covid-19. Il trial Usa partirà a New York, dove si è avuto, finora, il maggior numero di contagiati Usa nell'epidemia provocata dal virus SARS-CoV-2 e valuterà la sicurezza e l'efficacia del farmaco (in aggiunta alle cure standard di supporto) rispetto al placebo (in aggiunta allo standard):

Multicentrico**,** in doppio cieco, di fase 2/3, il trial, che si compone di due parti, cercherà di reclutare 400 pazienti.
La prima parte prevede il reclutamento di pazienti con infezione severa di nuovo Coronavirus in 16 città Usa (New York è la prima) e valuterà l'impatto di sarilumab sulla febbre e la necessità del paziente di ricorrere all'ossigenoterapia. Questa parte prevede la randomizzazione dei pazienti in 3 gruppi:
- Sarilumab a dosaggio elevato
- Sarilumab a dosaggio ridotto
- Placebo

La seconda parte dello studio, che rappresenta quella di maggior durata, valuterà il miglioramento di alcuni outcome a lungo termine, quali la prevenzione dell'esito fatale e la riduzione della necessità di ricorrere alla ventilazione meccanica, all'ossigenoterapia e/o all'ospedalizzazione . Tra le condizioni di inclusione di pazienti, il protocollo prevede il reclutamento di individui ospedalizzati con conferma di laboratorio di Covid-19 di grado severo. Un'altra condizione di inclusione prevista dal protocollo presuppone l'esistenza di un quadro di disfunzioni multiorgano.

Tutti i pazienti devono essere affetti da polmonite ed essere febbricitanti. Inoltre – ha aggiunto – è nostra intenzione implementare a breve nuovi trial al di fuori degli Usa, comprese le aree maggiormente coinvolte dalla pandemia, come l'Italia". Nel comunicato stampa è stato rimarcato che **Regeneron** guiderà i trial negli Usa, mentre Sanofi guiderà quelli di prossima implementazione al di fuori del suolo americano.

Sarilumab è un anticorpo monoclonale che inibisce il pathway che coinvolge IL-6 mediante legame e blocco del recettore di questa citochina. I ricercatori ipotizzano che IL-6 possa guidare la risposta immunitaria all'interno dei polmoni dei pazienti severamente affetti da Covid-19. Il ruolo di IL6 in questo contesto è stato suffragato dai risultati preliminari di uno studio a braccio singolo cinese che sta utilizzando un altro anticorpo diretto il di IL6.

Siltuximab

Siltuximab (**SILVANT**) anticorpo sviluppato da **Eusa Pharma** che come tocilizumab si lega all'interleuchina-6 ed è indicato per il trattamento di pazienti adulti con **malattia di Castleman**. I vertici dell'azienda hanno concesso l'uso compassionevole del farmaco per uno studio clinico che sta partendo presso l'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo uno dei centri maggiori dall'epidemia e che coinvolge individui affetti da Covid con gravi sintomi respiratori. Lo studio **SISCO** (Siltuximab in Serious Covid19) si configura come uno studio osservazionale condotto sia su pazienti ospedalizzati che su quelli già in

terapia intensiva.

Il trial avrà il compito di indagare due coorti in maniera retrospettica, cioè i pazienti ospedalizzati prima del trasferimento in un'unità di terapia intensiva (Uti), e pazienti già con necessità di terapia intensiva e le confronterà con i **controlli abbinati**. Gli "endpoint" primari sono la riduzione della necessità di ventilazione invasiva, la durata del ricovero in Uti o la mortalità a 30 giorni.

Anche la casa farmaceutica svedese **Sobi** annunciato che due dei suoi farmaci saranno utilizzati in protocolli clinici con pazienti affetti da covid-19. Il primo è:

Anakarina

Anakinra (**KINERET)** farmaco che riesce a inibire l'attività dell'interleuchina 1 ed è già stata approvato per l'artrite reumatoide, per la malattia di Still e per il trattamento di un gruppo di patologie autoinfiammatorie rare e potenzialmente mortali: le cosiddette sindromi periodiche associate alla criopirina. Il secondo farmaco è:

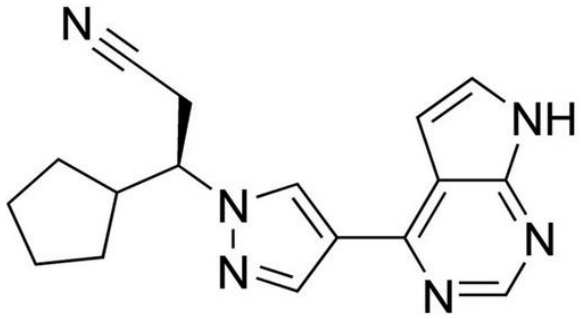
Emapalumab

Emapalumab (**GAMIFANT**) è un anticorpo monoclonale che neutralizza l'interferone gamma regolando così la risposta infiammatoria nei pazienti affetti da linfoistiocitosi emofagocitica. Generalmente Siltuximab e Anakinra sono usati come seconda linea (dopo tocilizumab) nel trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) dopo il trattamento con CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell).

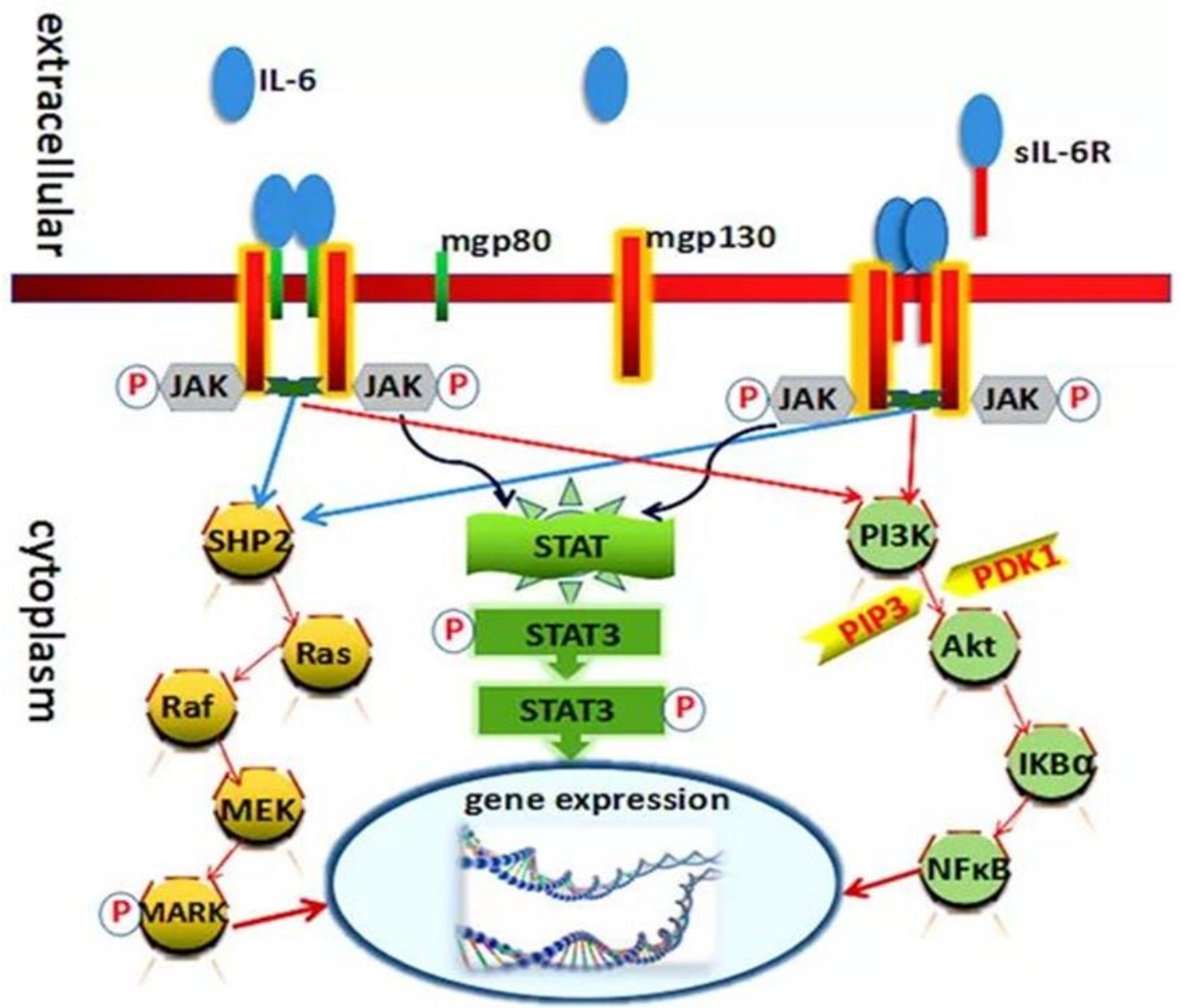
L'elenco delle possibilità terapeutiche in corso di valutazione è ancora lungo: dagli **steroidi** per ridurre i sintomi dei pazienti più gravi e da non sottovalutare perché in grado di bloccare la cascata delle citochine, alle **infusioni di siero dei pazienti guariti** spontaneamente, dai **trattamenti della medicina tradizionale cinese, alle cellule staminali.**

Ruxolitinib **(JAKAVI)**

inibitore del sistema proinfiammatorio **JAK-STAT** è un farmaco **Novartis** che la ditta ha fornito con consenso AIFA in off - label.



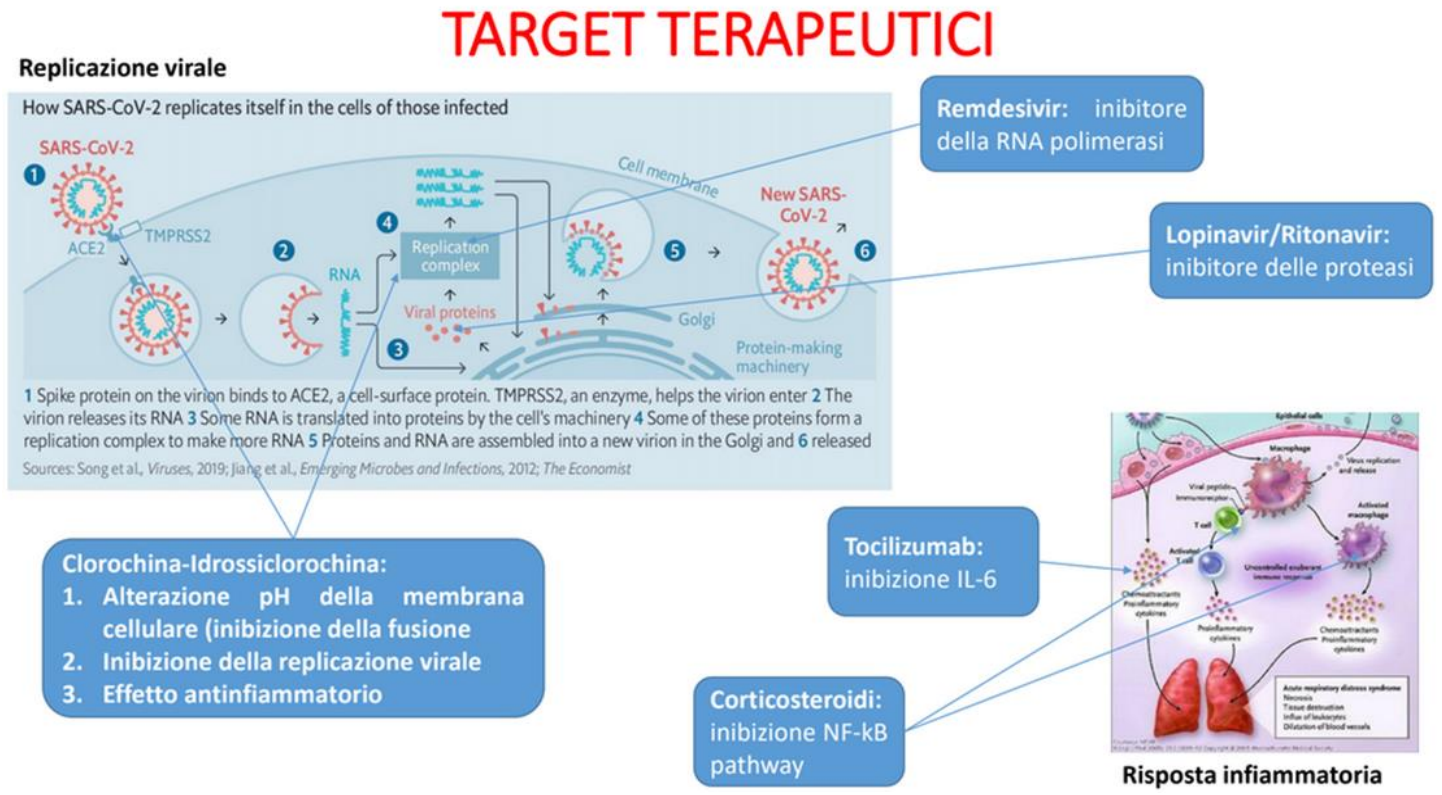
La letteratura, i meccanismi di azione, i tempi di efficacia, hanno fatto propendere per l'uso di farmaci inibitori di un sistema proinfiammatorio specifico definito JAK-STAT.
JAK, cioè Janus Kinase era un sistema di chinasi che sembrava un bersaglio molto promettente in oncologia Tuttavia l'inibizione JAK ha dato risultati prevalentemente nell'area delle patologie autoimmuni, artrite reumatoide in primis. Quando sono venuti fuori i primi risultati con tocilizumab era abbastanza chiaro che un inibitore JAK avrebbe potuto funzionare allo stesso modo.



Gli ematologi dell'ASL Toscana Nord Ovest, guidati dal direttore dell'ematologia dott. Enrico Capochiani e con l'apporto dell'infettivologia del dott. Spartaco Sani, fra i vari inibitori del sistema JAK-STAT, hanno selezionato per la sua efficacia e la velocità il ruxolitinib, (JAKAVI), farmaco Novartis che la ditta ha fornito con consenso AIFA in modalità off -label con l'obiettivo di trovare farmaci che impediscano l'evoluzione critica dell'infezione e in modo da evitare la progressione di COVID-19 da malattia "domestica" a malattia subintensiva e infine a malattia da reparto di rianimazione, così da aumentare la percentuale di guariti e ridurre il carico sui reparti di rianimazione.

I pazienti trattati ad oggi sono 4 e alla data del 28 marzo altri 2 hanno iniziato la sperimentazione. Sui pazienti trattati si è evidenziato un netto miglioramento delle condizioni cliniche. Al fine di consolidare le evidenze scientifiche a beneficio di un trattamento terapeutico potenzialmente rilevante per una lotta su larga scala alle complicanze da sindrome respiratoria acuta innescata dal COVID-1, la Regione Toscana avvierà a breve una sperimentazione ufficiale del nuovo farmaco condivisa con Aifa.

(Fonte: https://www.adnkronos.com/fatti/cronaca/2020/03/28/coronavirus-primi-esiti-positivi-farmaco-anti-terapie-intensive_Vs084waxVCQrx1coXC5nHI.html)



Potenziali trattamenti per COVID-19:

Nel caso di SARS-CoV, si è osservato che il legame delle proteine S si verifica mediante le **catepsine B/L** e mediante la serinproteasi **TMPRSS2** e la contemporanea inibizione permette un robusto blocco dell'ingresso virale. Tuttavia, soltanto l'attività di TMPRSS2 è essenziale per la diffusione virale e la patogenesi nel paziente infettato mentre l'attività delle catepsine è dispensabile.

Una completa inibizione di 2019-nCoV era stata raggiunta quando il *camostat mesilato* e *E-64d* (quest'ultimo un inibitore delle catepsine B/L) sono stati aggiunti alle colture indicando che il Coronavirus possa dipendere sia dalle catepsine che da TMPRSS2 nelle linee cellulari utilizzate nell'esperimento. Successivamente, è stato analizzato nello specifico se l'uso di TMPRSS2 sia richiesto per l'infezione da parte di 2019-nCoV delle cellule polmonari. Il camostat mesilato ha ridotto significativamente la MERS, la SARS e la SARS-2 (quella attuale) ma non l'ingresso mediato dall'envelope VSV-G nella linea cellulare polmonare *Calu-3.*

Inoltre sembrerebbe che le risposte immunitarie generate dall'infezione da SARS possano proteggere almeno in parte le persone dall'infezione da 2019-nCoV. Tenendo conto delle informazioni disponibili sul virus della SARS, e paragonandolo al 2019-nCoV per alcune caratteristiche, i ricercatori hanno ipotizzato che il nuovo virus possa legarsi con più efficienza alle cellule del tratto respiratorio superiore che esprimono ACE2. Resta da chiarire se, come la SARS, anche 2019-nCoV possa interferire con l'espressione ACE2, elemento omeostatico che protegge l'apparato respiratorio da eventuali lesioni e/o danni.

Camostat mesilato

Un noto farmaco chiamato ***Camostat Mesilato funziona inibendo la proteasi TMPRSS2***, il team di biologi del German Primate Center – Leibniz Institute for Primate Research di Göttingen, insieme ai colleghi di Charité – Universitätsmedizin

Berlin ha indagato se il farmaco può anche prevenire l'infezione con SARS-CoV-2 ed ha testato il farmaco scoprendo che è efficace nel bloccare l'ingresso del virus nelle cellule polmonari. Camostat è un inibitore delle serinproteasi.

Camostat mesilato è un farmaco approvato in Giappone per l'infiammazione del pancreas. Il farmaco sta mostrando risultati promettenti con potenziale trattamento per i pazienti con infezione o come agente protettivo contro COVID-19.

Tuttavia deve ancora essere testato negli studi clinici prima di poter essere utilizzato sui pazienti. Lo studio precedentemente descritto dimostra che Camostat riduce significativamente l'infezione delle cellule polmonari *Calu-3* da parte di 2019-nCoV, ossia l'agente virale responsabile del COVID-19. .

Reinfezioni

"Le evidenze che abbiamo non danno indicazione che si tratti di una re-infezione, bensì di una persistenza del virus". Lo evidenzia **Maria Van Kerkhove**, responsabile tecnico per il coronavirus dell'unità malattie emergenti dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms). Secondo l'Oms i criteri per le dimissioni di un paziente dovrebbero consistere in due test negativi a 24 ore di distanza l'uno dell'altro. E' tuttavia ipotizzabile e auspicabile un controllo ulteriore dal momento che non abbiamo certezza delle terapie.

Il punto di vista del medico di medicina generale.

La SIMG, Società Italiana di Medicina Generale, si esprime su come debba essere condotta l'assistenza domiciliare per i pazienti infetti da SARS-CoV-2. La valutazione deve tenere conto del Risk Assessment, ossia della probabilità di complicanze gravi/decesso del paziente con contagio confermato o sospetto di SARS-CoV-2 e di fattori ambientali.

"Seguiremo a distanza tutti i pazienti - assicura il Presidente SIMG Claudio Cricelli. - Con l'aumentare della diffusione di COVID-19 si assisterà ad un progressivo aumento di pazienti con pochi sintomi che potranno essere curati a casa". "In SIMG abbiamo preparato un documento che stiamo condividendo con l'ISS che contiene le indicazioni cliniche e ambientali affinché sia possibile una gestione domiciliare di un paziente affetto da Covid-19 - afferma **Ignazio Grattagliano,** Coordinatore SIMG per la Regione Puglia.

Le norme di comportamento per il paziente e per chi lo assiste sono già diffuse presso i portali web dell'ISS e dell'OMS; a queste abbiamo aggiunto una scheda di monitoraggio dei parametri corporei ed ematici del paziente che possa essere utile al medico che seguirà il caso".
In breve, il trattamento domiciliare si articola su tre livelli.

Prima parte – Le indicazioni per valutare l'assistenza domiciliare

È indispensabile valutare prioritariamente i seguenti punti:
1. Malattia infettiva di gravità lieve: febbre non elevata, tosse, malessere generale, rinorrea, mal di gola; assenza di segni di instabilità (dispnea o insufficienza respiratoria, espettorazione abbondante, emottisi, stato confusionale o letargia, ipotensione arteriosa, sintomi gastro-intestinali importanti).
2. Assenza di patologie croniche sottostanti (MCV, BPCO, IRC, Diabete, Neoplasie in trattamento, terapie immunomodulanti/soppressive). Vaccinazione anti-influenzale/anti-pneumococcica eseguite.
3. Età del paziente (<70 anni). Al momento non è possibile una stima accurata del tasso di mortalità da SARS-CoV-2. Sulla base dei dati finora disponibili, il ricovero è fortemente raccomandato per età >80 anni. Per età inferiori si rimanda al giudizio clinico del medico valutatore.
4. Ambiente:
• disponibilità da parte di familiari a gestire l'assistenza secondo le regole della prevenzione efficace (come minimo guanti e maschera facciale) e che siano in grado di aderire alle precauzioni raccomandate nell'ambito dell'assistenza domiciliare;
• presenza di una camera da letto separata e bagno indipendente per il paziente;

• famiglia è in grado di provvedere al cibo ed alle risorse di prima necessità (compreso disinfezione…);
• assenza di conviventi/familiari che possano essere ad aumentato rischio di complicanze dall'infezione SARS-CoV-2 nel caso fossero infettate (ultra-65enni, bambini piccoli, donne in gravidanza, immunocompromessi, portatori di patologie croniche importanti);
5. Comunicazione con operatore sanitario. E' indispensabile che sia istituita e garantita una linea di comunicazione diretta per l'intera durata del periodo di assistenza domiciliare fino a completa risoluzione clinica.

Seconda parte - Scheda di monitoraggio con indicatori:

Giorno 1° 2° …
Temperatura corporea
Dispnea
Altri Sintomi*
Vigilanza**
Ossigenazione
Pressione arteriosa
Linfociti
PCR
Creatinina
Sodio
Potassio
Tampone***
*Tosse, Stanchezza, Espettorazione, mal di gola, Mal di testa, artro-mialgie, nausea o vomito, Congestione nasale, Diarrea, Emottisi, congestione congiuntivale
**Il prelievo ematico deve essere effettuato ogni 3-5 giorni
***Il tampone di verifica eliminazione virus deve essere effettuato al 14° giorno

Strumenti utili al monitoraggio paziente in assistenza domiciliare:

• Termometro
• Saturimetro
• Sfigmomanometro

Con l'aumentare della diffusione dell'infezione da COVID-19, aumentano i casi gestibili a domicilio. Sono fondamentalmente i soggetti che presentano sintomi lievi e quelli dimessi dall'ospedale dopo ricovero.

A questi si affiancano i pazienti critici e terminali che nelle zone ad alta densità di malattia non trovano posto in ospedale.

Mentre per i secondi, purtroppo al momento, il supporto terapeutico è basato prevalentemente su misure di palliazione, per i primi la diagnosi precoce ed il trattamento antifiammatorio/antivirale oltre alla copertura antibiotica ed alla terapia sintomatica, rappresentano l'armamentario terapeutico oggi a disposizione del medico di medicina generale, sancito anche da una recente delibera dell'AIFA che rende disponibili tali terapie per i pazienti domiciliari.

Per uniformare i comportamenti medici su tutto il territorio nazionale, abbiamo condiviso con la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e con i colleghi della FIMMG un documento di indirizzo, organizzato secondo le diverse tipologie di paziente affetto da COVID-19 in trattamento domiciliare, affiancato da una sintetica flow-chart esemplificativa.

Gestione domiciliare della terapia precoce COVID-19

La valutazione deve tenere conto del Risk Assessment ossia della probabilità di complicanze gravi/decesso del paziente con contagio confermato o sospetto di SARS-CoV-2 e di fattori ambientali.

«La gestione dei soggetti affetti da COVID-19 con una forma clinica non grave che dovranno trascorrere il periodo della malattia in ambiente domiciliare è una priorità – afferma **Paolo D'Ancona**, responsabile del gruppo IPC.

È per questo che abbiamo deciso di fornire indicazioni nazionali sul comportamento che debbono tenere coloro che forniscono assistenza sanitaria ai malati in ambiente domiciliare basandoci sulle conoscenze scientifiche attuali e su indicazioni internazionali. Il documento è ad *interim*, quindi sarà aggiornato rapidamente, laddove necessario, in base alla situazione epidemiologica».

La finalità di questa guida è duplice: fornire indicazioni chiare per gli operatori sanitari e per chi si prende cura di malati di COVID-19 e allo stesso tempo evitare casi secondari dovuti a trasmissione del virus.

Per maggiori dettagli si consulti I Rapporto ISS COVID-19 - n. 1/2020 "Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19" disponibile al seguente indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-rapporti-tecnici-iss

GESTIONE DOMICILIARE DELLA TERAPIA PRECOCE COVID-19 - Documento SIMIT condiviso da FIMMG e SIMG, Versione 27 Marzo 2020

Tipologia di paziente	Presentazione clinica	Monitoraggio	Trattamento farmacologico	Effetti collaterali dei farmaci e controindicazioni
Caso sospetto	Tosse secca, sintomi da raffreddamento	• Sorveglianza da MMG • Controllo temperatura corporea 2 volte al dì	Nessuno	Pazienti >65 anni con comorbidità : aumento rischio maggiori effetti collaterali dei farmaci [1]In associazione con Azitromicina aumenta rischio aritmie, in particolare in pz con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione [2] Nausea, aumenta rischio aritmie, in particolare in pazienti con sindrome QT lungo e anomalie della conduzione
Caso sospetto paucisintomatico ((early/mild symptomatic)	Controllo temperatura corporea >37,5°C e < 38.6°C, tosse secca stizzosa, sintomi da raffreddamento senza dispnea	• Esecuzione tampone (se fattibile a domicilio) • Sorveglianza da MMG • Controllo temperatura corporea 2 volte al dì e atti respiratori 2 volte al dì	**Il trattamento prevede l'esecuzione di tampone. Solo in caso di impossibilità di esecuzione potrà comunque essere iniziato previa valutazione del caso da parte del MMG** • [1] **Idrossiclorochina**: 400 mg bid il primo giorno poi 200 mg bid dalla seconda alla decima giornata **oppure** • [1] **Clorochina** 500 mg bid il primo giorno poi 250 mg bid dalla seconda alla decima giornata **+** • [2] **Azitromicina** 500 mg per 5 giorni da assumere durante il pasto principale • **Aumentare idratazione** Antibiotici in alternativa ad Azitromicina per controindicazioni o allergie • **Cefixima** 400 mg per 5 giorni se controindicazioni ad Azitromicina • **Trimetoprim/sulfametossazolo** 160 mg/ 800 mg, 1cp 2 volte al per 5 giorni • in caso di controindicazioni a azitromicina ed allergia a cefixima **Lo schema sopra indicato potrà essere modificato o integrato, anche con farmaci attualmente in uso, in base a nuove evidenze della letteratura scientifica.**	
Caso sospetto sintomatico e/o probabile	Controllo temperatura corporea ≥ 38.5°C, tosse secca stizzosa continua accompagnata o meno da dispnea	• Esecuzione tampone (se fattibile a domicilio) • Sorveglianza e valutazione rischio clinico da MMG (apposita scheda MMG) . • Valutazione clinica da MMG (apposita scheda MMG) • Controllo temperatura corporea 2 volte al dì • Controllo atti respiratori al minuto 4 volte al dì • Eseguire ECG per via telematica (in caso di impossibilità da remoto valutazione da parte del MMG dei fattori di rischio cardiovascolari se opportuno procedere a terapia) • Se in possesso di apparecchiatura portatile, valutazione 4 volte al dì della saturazione (se SpO2< 95 consultare MMG)		

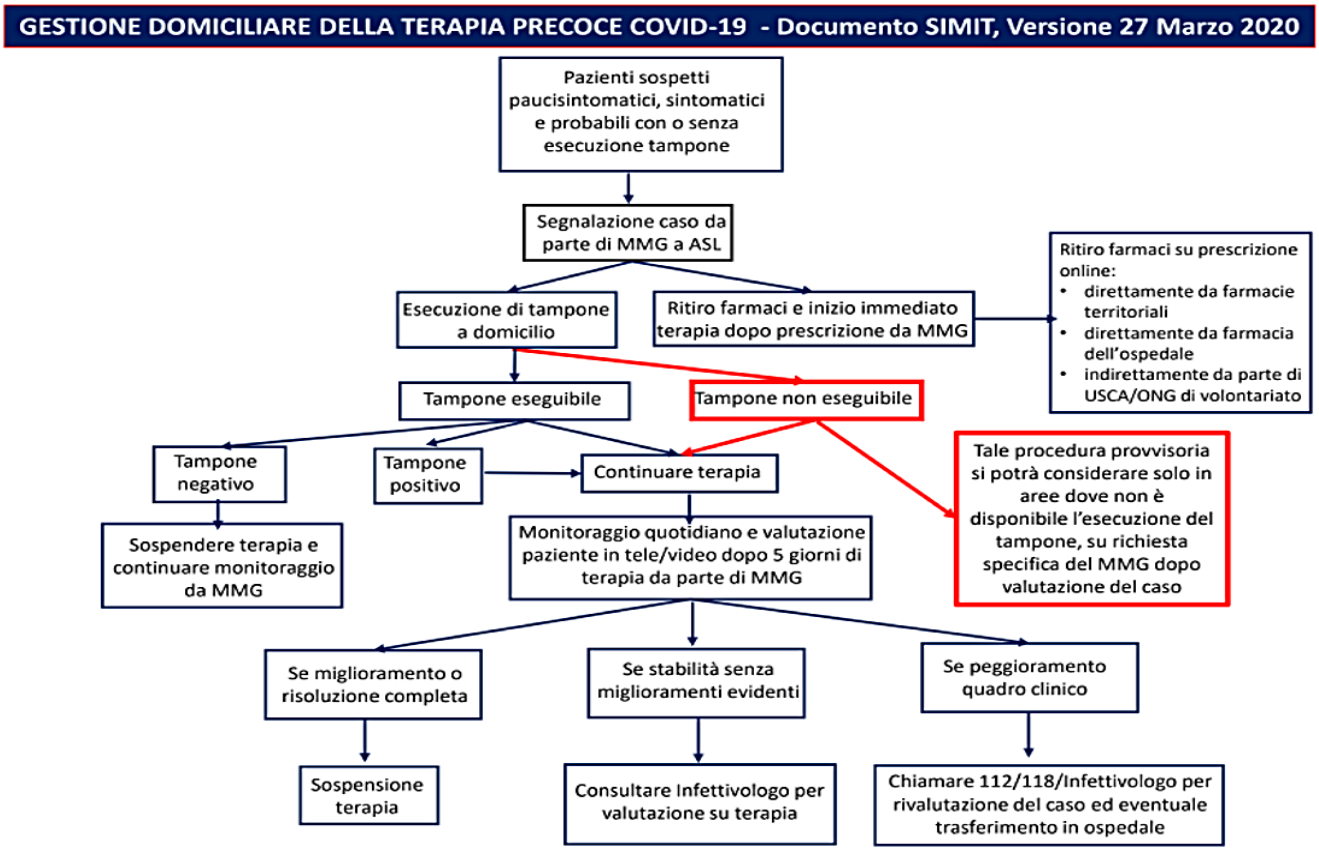


Tabelle riassuntive gestione domiciliare della terapia precoce da COVID-19 (SIMET-FIMMG-SIMG)

(Fonte:http://www.simit.org/medias/1588-flow-chart-gestionale-terapia-domiciliare-precoce-covid-19-versione-27-marzo-2020.pdf)

Le procedure descritte nel **"Protocollo di gestione clinica e raccolta dati dei casi confermati di Malattia da Infezione da Coronavirus – 2019 (COVID-19) nel paziente adulto"** possono essere considerate standard di riferimento nella predisposizione dei programmi di gestione assistenziale a livello nazionale.

Le raccomandazioni derivanti da tale protocollo si basano su evidenze limitate, non definitive e su opinioni di esperti sono a cura dell'INMI COVID-19 group, con la collaborazione della Rete Regionale di Malattie infettive, dei PS/DEA e delle Terapie Intensive

Vedi APPENDICE: Allegato N.5 – Protocollo di gestione clinica e raccolta dati dei casi confermati di Malattia da Infezione da Coronavirus – 2019 (COVID-19) nel paziente adulto

Per valutare i criteri di severità clinica dei pazienti con COVID-19, si può far riferimento ad alcuni score proposti dalla letteratura per valutare la severità delle polmoniti acquisite in comunità (CAP), quali il CURB-65 della British Thoracic Society, quello proposto dall'American Thoracic Society e il Pneumonia Severity Index.

Modified Early Warning Score (MEWS)

Modified Early Warning Score (MEWS) è la versione più aggiornata di un sistema di valutazione esclusivamente clinico, utilizzabile in contesti epidemici. Il MEWS è uno strumento di rapida e semplice applicazione, che fornisce un utile ausilio nella decisione della corretta allocazione del paziente, in base all'intensità di monitoraggio e cure richiesti.

Nel presente protocollo, viene proposta l'adozione di una scheda MEWS, opportunamente adattata e modificata per supportare ed uniformare le decisioni cliniche nell'ambito della gestione dell'epidemia di COVID-19.

MEWS: Modified Early Warning Score

DATI FISIOLOGICI (indicare un solo valore per ogni fattore)

Punteggio	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria (atti/minuto)		<9		9-14	15-20	21-29	>30
Frequenza cardiaca (battiti/minuto)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
Pressione sistolica(mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		>200	
Temperatura corporea(°C)		<35°C		35.1-38.4		>38.4	
Sintomi neurologici				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde (GCS<9)

PUNTEGGIO TOTALE|__|__|legenda MEWS: 0-2 paziente stabile, 3-4 instabile, >5 critico

Saturazione O2_____in Aria ambiente|__|in O2 terapia|__|_____Lt/min

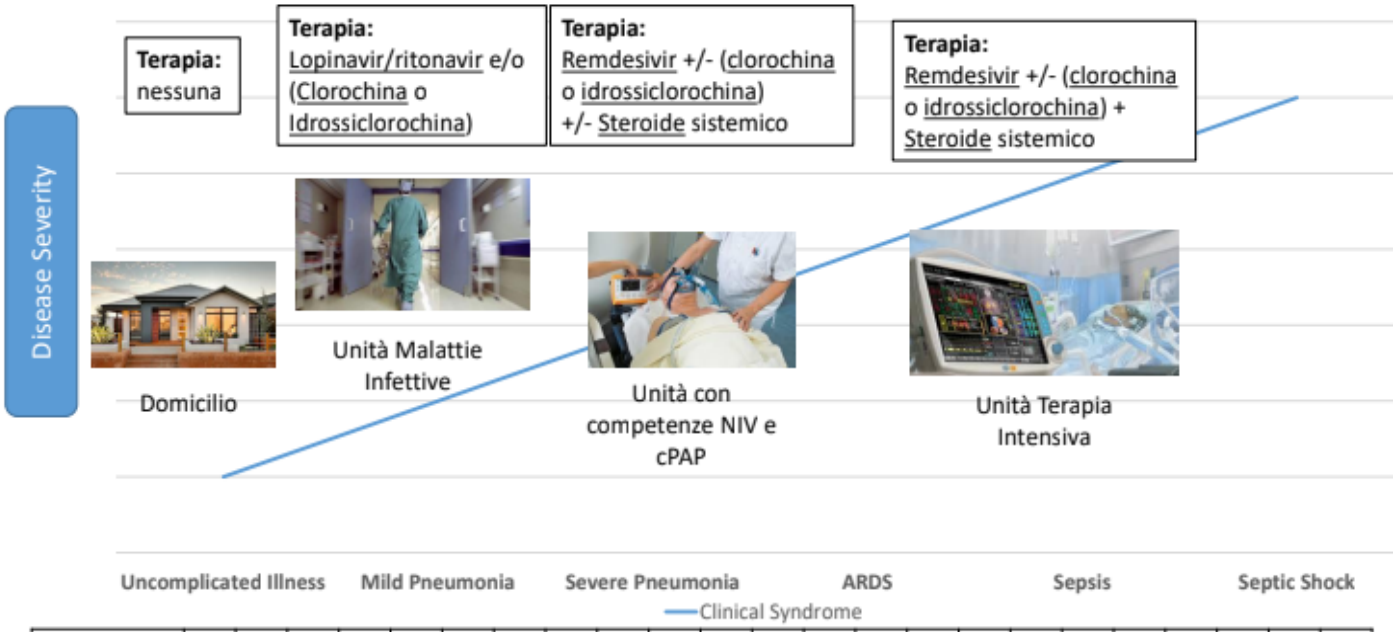
Rapporto PaO2/FiO2 _____

Una corretta analisi dello score MEWS può essere utile al clinico per la appropriata definizione del livello di intensità di cura. Dal momento che si è attivata una cura domiciliare è quanto mai opportuno valutare la situazione del singolo paziente e l'utilizzo di una scala MEWS può supportare anche il medico di medicina generale nella scelta della terapia più appropriata o nella gestione clinica verso un'ospedalizzazione del paziente

"La gestione clinica e terapeutica dei pazienti con COVID-19: presentazione dei flussi informativi e delle modalità di accesso centralizzato a farmaci sperimentali" dell'Istituto Nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" ha tra gli obiettivi quello di costruire una intesa insieme alla Regione Lazio e ARES 118, la rete di MI con il PS/DEA, e le Regioni,ai fini di impegnare un approccio omogeneo nella predisposizione ed attuazione dei programmi straordinari per far fronte all'emergenza COVID-19

I target terapeutici prevedono 1) nessuna terapia a domicilio, 2) Lopinavir/ritonavir e/o (clorochina o drossiclorochina), in Unità malattie infettive, 3) remdevisir +/- (clorochina o idrossiclorochina) +/- steroide sistemico in Unità con competenze NIV e cPAP, 4) remdevisir +/- (clorochina o idrossiclorochina) +/- steroide sistemico in Unità terapia intensiva. *(Dati Istituto Lazzaro Spallanzani al 20 Marzo 2020).*

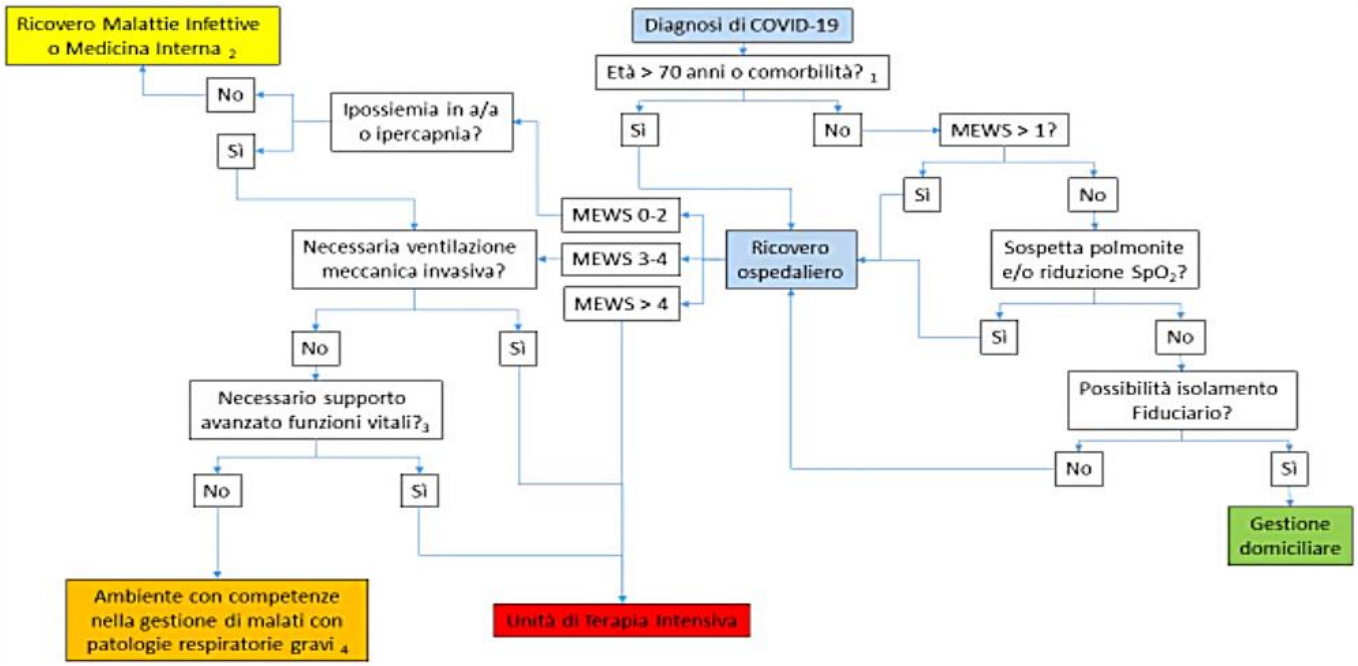
CONCLUSIONE



Days from 1°symptoms	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
VIRAL SHEDDING (RT- REAL TIME PCR SARS-COV-2 RNA)																							
Respiratory swab	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	NA	NA	NA	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
	+	+	+	+	NA	+	NA	+	+	NA	NA	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Vedi APPENDICE: Allegato N.6 – L'Istituto Nazionale per le malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS, Gestione clinica e terapeutica dei pazienti con COVID-19: presentazione dei flussi informativi e delle modalità di accesso centralizzato a farmaci sperimentali

SETTING DELLE CURE



MALATTIA DA CORONAVIRUS COVI-19
TERAPIA MEDICA
(revisione 27 marzo 2020)

Pur in assenza di prove di efficacia conclusive su molti aspetti della terapia della malattia da COVI-19, si forniscono alcune indicazioni orientative, a supporto dei clinici che dovranno adattarle alle specifiche esigenze dei singoli pazienti.

Terapia antibatterica
È suggerita per:
- pazienti in cura al domicilio
- pazienti ricoverati con evidenza clinica di possibile malattia batterica

➢ ***cefixima*** 1 compressa da 400 mg una volta al giorno
per 5 giorni (o più, secondo decorso clinico)
oppure

➢ ***azitromicina*** 1 c da 500 mg al dì
per 5 giorni (o più, secondo decorso clinico)
N.B.: attenzione all'aumentato rischio di allungamento di QT ed aritmie cardiache con l'associazione azitromicina+idrossiclorochina.

Idrossiclorochina
Per tutti i pazienti, sul territorio ed ospedalizzati (salvo maculopatia retinica).

➢ 2 compresse da 200 mg ogni 12 ore per le prime due dosi, poi 1 compressa da 200 mg ogni 12 ore.
per 5 giorni.
N.B.: approvvigionamento sul territorio difficile; per pazienti dimessi da PS o da reparti: consegnare il quantitativo necessario.

Terapia steroidea
Per tutti i pazienti ricoverati:

➢ ***metilprednisolone*** 1 mg/Kg (max 100 mg) ev una volta al giorno per 5 giorni, poi scalare come segue:
- 0,5 mg/Kg per 5 giorni (max 50 mg)
- 0,25 mg/Kg per 11 giorni (max 25 mg)

Terapia anticoagulante
In assenza di controindicazioni, per tutti i pazienti, sul territorio ed ospedalizzati:

➢ ***enoxaparina*** 4.000 U una volta al dì, sotto cute
sino a risoluzione dei sintomi e ripresa dell'attività fisica
N.B.: vi sono ricorrenti segnalazioni di un'elevata incidenza di complicanze trombotiche nelle persone con COVID-19. Attuare stretto monitoraggio clinico e laboratoristico (D-dimero).

Profilassi delle emorragie digestive
Considerati i molteplici fattori di rischio presenti nei pazienti con COVID-19:

➢ ***lanzoprazolo 1 capsula da 30 mg al dì***
sino a risoluzione dei sintomi

Se diarrea

➢ ***racecadotril 1 capsula da 200 mg ogni 8 ore***
sino a risoluzione dei sintomi (max 7 giorni)

Terza parte **-** Raccomandazione per le persone in isolamento domiciliare e per i familiari che li assistono:

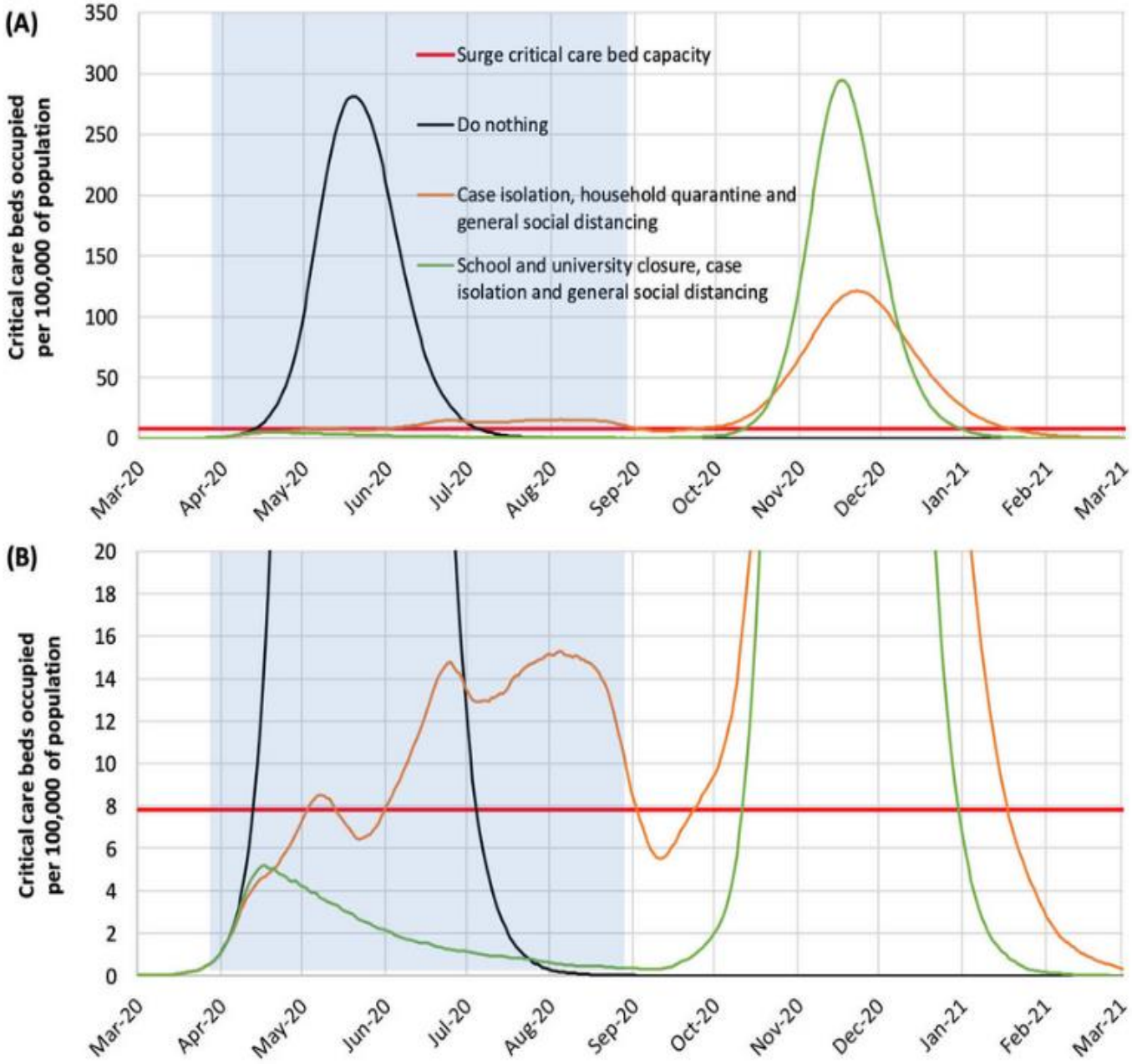
1. La persona con sospetta o accertata infezione COVID-19 deve stare lontana dagli altri familiari, se possibile, in una stanza singola ben ventilata e non deve ricevere visite. 2.Chi l'assiste deve essere in buona salute e non avere malattie che lo mettano a rischio se contagiato.
2. I membri della famiglia devono soggiornare in altre stanze o, se non è possibile, mantenere una distanza di almeno 1 metro dalla persona malata e dormire in un letto diverso.
3. Chi assiste il malato deve indossare una mascherina chirurgica accuratamente posizionata sul viso quando si trova nella stessa stanza. Se la maschera è bagnata o sporca per secrezioni è necessario sostituirla immediatamente e lavarsi le mani dopo averla rimossa.
4. Le mani vanno accuratamente lavate con acqua e sapone o con una soluzione idroalcolica dopo ogni contatto con il malato o con il suo ambiente circostante, prima e dopo aver preparato il cibo, prima di mangiare, dopo aver usato il bagno e ogni volta che le mani appaiono sporche.
5. Le mani vanno asciugate utilizzando asciugamani di carta usa e getta. Se ciò non è possibile, utilizzare asciugamani riservati e sostituirli quando sono bagnati.
6. Chi assiste il malato deve coprire la bocca e il naso quando tossisce o starnutisce utilizzando fazzoletti possibilmente monouso o il gomito piegato, quindi deve lavarsi le mani.
7. Se non si utilizzano fazzoletti monouso, lavare i fazzoletti in tessuto utilizzando sapone o normale detergente e acqua.
8. Evitare il contatto diretto con i fluidi corporei, in particolare le secrezioni orali o respiratorie, feci e urine utilizzando guanti monouso.
9. Utilizzare contenitori con apertura a pedale dotati di doppio sacchetto, posizionati all'interno della stanza del malato, per gettare guanti, fazzoletti, maschere e altri rifiuti.
10. Nel caso di isolamento domiciliare va sospesa la raccolta differenziata per evitare l'accumulo di materiali potenzialmente pericolosi che vanno invece eliminati nel bidone dell'indifferenziata.
11. Mettere la biancheria contaminata in un sacchetto dedicato alla biancheria sporca indossando i guanti. Non agitare la biancheria sporca ed evitare il contatto diretto con pelle e indumenti.
12. Evitare di condividere con il malato spazzolini da denti, sigarette, utensili da cucina, asciugamani, biancheria letto etc
13. Pulire e disinfettare quotidianamente le superfici come comodini, reti e altri mobili della camera da letto del malato, servizi igienici e superfici dei bagni con un normale disinfettante domestico, o con prodotti a base di cloro (candeggina) alla concentrazione di 0,5% di cloro attivo oppure con alcol 70%, indossando i guanti e indumenti protettivi (es. un grembiule di plastica).
14. Utilizzare la mascherina quando si cambiano le lenzuola del letto del malato.
15. Lavare vestiti, lenzuola, asciugamani, ecc. del malato in lavatrice a 60-90°C usando un normale detersivo oppure a mano con un normale detersivo e acqua, e asciugarli accuratamente.
16. Se un membro della famiglia mostra i primi sintomi di un'infezione respiratoria acuta (febbre, tosse, mal di gola e difficoltà respiratorie), contattare il medico curante, la guardia medica o i numeri regionali.
17. Evitare il trasporto pubblico per raggiungere la struttura sanitaria designata; chiamare un'ambulanza o trasportare il malato in un'auto privata e, se possibile, aprire i finestrini del veicolo.
18. La persona malata dovrebbe indossare una mascherina chirurgica per recarsi nella struttura sanitaria e mantenere la distanza di almeno 1 metro dalle altre persone.
19. Qualsiasi superficie contaminata da secrezioni respiratorie o fluidi corporei durante il trasporto deve essere pulita e disinfettata usando un normale disinfettante domestico con prodotti a base di cloro (candeggina) alla concentrazione di 0,5% di cloro attivo oppure con alcol 70%.

Quando finisce un'epidemia

I criteri con cui l'Organizzazione mondiale della Sanità dichiara conclusa un'emergenza epidemica prevedono **due periodi di incubazione completi** in cui non si registrino nuovi contagi. Per SARS-CoV-2 potrebbero quindi essere necessari 30 giorni.
Successivamente è richiesto il mantenimento di un'elevata sorveglianza per 90 giorni.

Impatto sulla salute pubblica

I ricercatori dell'Imperial College of London hanno analizzato il probabile impatto di molteplici misure di salute pubblica sul rallentamento e sulla soppressione della diffusione del coronavirus.



Il grafico evidenzia scenari di strategia di soppressione del virus COVID-19 per il Regno Unito riferiti mostrano i requisiti della cure di terapia intensiva (ICU - Intensive Care Unit)). La linea **nera** mostra l'epidemia non mitigata. Il **verde** mostra una strategia di soppressione che include la chiusura di scuole e università, l'isolamento dei casi e l'allontanamento sociale in tutta la popolazione a partire dalla fine di marzo 2020. La linea **arancione** mostra una strategia di contenimento che comprende l'isolamento dei casi, la quarantena delle famiglie e l'allontanamento sociale in tutta la popolazione. La linea **rossa** è la capacità stimata delle cure di terapia intensiva in GB. L'ombreggiatura blu mostra il periodo di 5 mesi in cui si presume che questi interventi rimangano in vigore. (B) mostra gli stessi dati del pannello (A) ma ingrandito sui livelli inferiori del grafico. (Fonte: Centro di collaborazione dell'OMS / MRC GIDA / J-IDEA)

(Fonte: https://www.imperial.ac.uk/news/196234/covid-19-imperial-researchers-model-likely-impact/)

Report caratteristiche pazienti deceduti in Italia al 2 aprile 2020

Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia

Dati al 2 aprile 2020

1. Campione

L'analisi si basa su un campione di 12.550 pazienti deceduti e positivi a COVID-19 in Italia.

Tabella 1. Distribuzione geografica dei decessi

Regione	N.	%
Lombardia	7600	60,6
Emilia-Romagna	1720	13,7
Piemonte	874	7,0
Veneto	547	4,4
Liguria	428	3,4
Marche	209	1,7
Trento	173	1,4
Toscana	163	1,3
Lazio	147	1,2
Puglia	145	1,2
Bolzano	126	1,0
Friuli-Venezia Giulia	125	1,0
Campania	73	0,6
Sicilia	50	0,4
Umbria	34	0,3
Sardegna	33	0,3
Abruzzo	29	0,2
Calabria	28	0,2
Valle d'Aosta	26	0,2
Molise	11	0,1
Basilicata	9	0,1

2. Dati demografici

L'età media dei pazienti deceduti e positivi a COVID-19 è 78 anni (mediana 80, range 24-100, Range InterQuartile - IQR 73-85). Le donne sono 3943 (31,4%). La figura 1 mostra che l'età mediana dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 è più alta di oltre 15 anni rispetto a quella dei pazienti che hanno contratto l'infezione (età mediane: pazienti deceduti 80 anni – pazienti con infezione 62 anni). Per 2 pazienti non era disponibile il dato dell'età. La figura 2 mostra il numero dei decessi per fascia di età. Le donne decedute dopo aver contratto infezione da COVID-19 hanno un'età più alta rispetto agli uomini (età mediane: donne 82 – uomini 78).

Figura 1. Età mediana deceduti e diagnosticati positivi a COVID-19

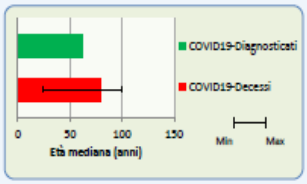
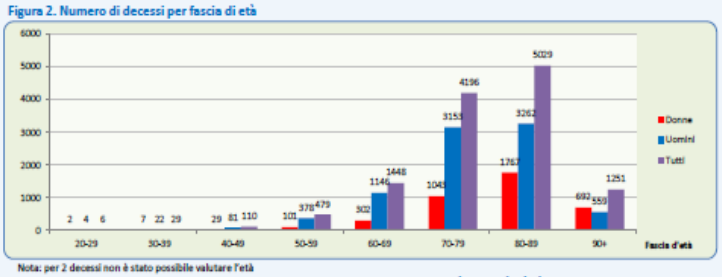


Figura 2. Numero di decessi per fascia di età



Nota: per 2 decessi non è stato possibile valutare l'età

3. Patologie preesistenti

La tabella 2 presenta le più comuni patologie croniche preesistenti (diagnosticate prima di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2) nei pazienti deceduti, distribuiti per sesso (769 uomini e 333 donne). Nelle donne il numero medio di patologie osservate è di 2,6 (mediana 2, Deviazione Standard 1,6). Negli uomini il numero medio di patologie osservate è di 2,7 (mediana 3, Deviazione Standard 1,6). Questo dato è stato ottenuto in 1102 deceduti per i quali è stato possibile analizzare le cartelle cliniche del ricovero ospedaliero. Il numero medio di patologie osservate in questa popolazione è di 2,7 (mediana 3, Deviazione Standard 1,6). Complessivamente, 31 pazienti (2,8% del campione) presentavano 0 patologie, 243 (22,1%) presentavano 1 patologia, 263 presentavano 2 patologie (23,9%) e 565 (51,3%) presentavano 3 o più patologie. Prima del ricovero in ospedale, il 27% dei pazienti deceduti COVID-19 positivi seguiva una terapia con ACE-inibitori e il 16% una terapia con Sartani (bloccanti del recettore per l'angiotensina).

Tabella 2. Patologie preesistenti osservate più frequentemente

Patologie	Donne		Uomini		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Cardiopatia ischemica	64	19,2	238	30,9	302	27,4
Fibrillazione atriale	84	25,2	165	21,5	249	22,6
Scompenso cardiaco	78	22,5	108	13,8	186	16,9
Ictus	37	11,1	90	11,7	127	11,5
Ipertensione arteriosa	251	75,4	543	70,6	794	72,1
Diabete mellito-Tipo 2	102	30,6	245	31,9	347	31,5
Demenza	66	19,8	107	13,9	173	15,7
BPCO	44	13,2	158	20,5	202	18,3
Cancro attivo negli ultimi 5 anni	54	16,2	134	17,4	188	17,1
Epatopatia cronica	10	3,0	35	4,6	45	4,1
Insufficienza renale cronica	66	19,8	193	25,1	259	23,5
Numero di patologie	**N.**	**%**	**N.**	**%**	**N.**	**%**
0 patologie	4	1.2	27	3.5	31	2,8
1 patologia	86	25.8	157	20.4	243	22,1
2 patologie	79	23.7	184	23.9	263	23,9
3 o più patologie	164	49.2	401	52.1	565	51,3

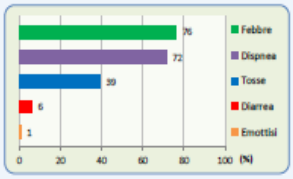
4. Diagnosi di ricovero

Nelle 94,6% delle diagnosi di ricovero sono menzionate condizioni (per esempio polmonite, insufficienza respiratoria) o sintomi (per esempio, febbre, dispnea, tosse) compatibili con COVID-19. In 59 casi (5,4% dei casi) la diagnosi di ricovero non è da correlarsi all'infezione. In 7 casi la diagnosi di ricovero riguarda esclusivamente patologie neoplastiche, in 27 casi patologie cardiovascolari (per esempio IMA, scompenso cardiaco, ictus), in 11 casi patologie gastrointestinali (per esempio colecistite, perforazione intestinale, occlusione intestinale, cirrosi), in 14 casi altre patologie.

5. Sintomi

La figura 3 mostra i sintomi più comunemente osservati prima del ricovero. Febbre dispnea e tosse rappresentano i sintomi più comuni. Meno frequenti sono diarrea ed emottisi. Il 5,9% delle persone non presentava alcun sintomo al momento del ricovero.

Figura 3. Sintomi più comuni nei pazienti deceduti



6. Complicanze

L'insufficienza respiratoria è stata la complicanza più comunemente osservata in questo campione (96,1% dei casi), seguita da danno renale acuto (25,0%), sovrainfezione (10,6%) e danno miocardico acuto (10,4%).

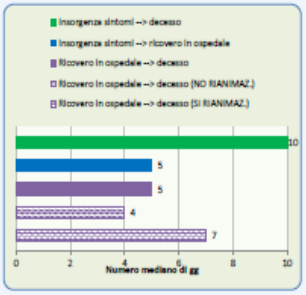
7. Terapie

La terapia antibiotica è stata comunemente utilizzata nel corso del ricovero (85% dei casi), meno utilizzata quella antivirale (55%), più raramente la terapia steroidea (33%). Il comune utilizzo di terapia antibiotica può essere spiegato dalla presenza di sovrainfezioni oppure è compatibile con inizio terapia empirica in pazienti con polmonite, in attesa di conferma laboratoristica di COVID-19. In 198 casi (18,0%) sono state utilizzate tutte 3 le terapie. All'1,9% dei pazienti deceduti è stato somministrato Tocilizumab.

8. Tempi

La figura 4 mostra i tempi mediani (in giorni) che trascorrono dall'insorgenza dei sintomi al decesso (10 giorni), dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale (5 giorni) e dal ricovero in ospedale al decesso (5 giorni). Il tempo intercorso dal ricovero in ospedale al decesso è di 3 giorni più lungo in coloro che sono stati trasferiti in rianimazione rispetto a quelli che non sono stati trasferiti (7 giorni contro 4 giorni).

Figura 4. Tempi mediani di ricovero (in giorni) nei pazienti deceduti COVID-19 positivi



9. Decessi di età inferiore ai 50 anni

Al 2 aprile sono 145 dei 12.550 (1,2%) i pazienti deceduti COVID-19 positivi di età inferiore ai 50 anni. In particolare, 35 di questi avevano meno di 40 (94 persone di sesso maschile e 26 di sesso femminile con età compresa tra i 24 e i 39 anni). Di 14 pazienti di età inferiore ai 40 anni non sono disponibili informazioni cliniche, gli altri 18 presentavano gravi patologie preesistenti (patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche, diabete, obesità) e in 3 non sono state diagnosticate patologie di rilievo.

Questo report è stato prodotto dai membri del Gruppo della Sorveglianza COVID-19
Luigi Palmieri, Xanthi Andrianou, Pierfrancesco Barbariol, Antonino Bella, Stefania Bellino, Eva Benelli, Luigi Bertinato, Stefano Boros, Gianfranco Brambilla, Giovanni Calcagnini, Marco Canevelli, Maria Rita Castrucci, Federica Censi, Alessandra Ciervo, Elisa Colaizzo, Fortunato D'Ancona, Martina Del Manso, Chiara Donfrancesco, Massimo Fabiani, Antonietta Filia, Marco Floridia, Marina Giuliano, Tiziana Grisetti, Martin Langer, Ilaria Lega, Cinzia Lo Noce, Pietro Malozzi, Fiorella Malchiodi Albedi, Valerio Manno, Margherita Martini, Alberto Mateo Urdiales, Eugenio Mattei, Claudia Meduri, Paola Meli, Giada Minelli, Manuela Nebuloni, Lorenza Nisticò, Marino Nonis, Graziano Onder, Lucia Palmisano, Nicola Petrosillo, Patrizio Pezzotti, Flavia Pricci, Ornella Punzo, Vincenzo Puro, Valeria Raparelli, Giovanni Rezza, Flavia Riccardo, Maria Cristina Rota, Paolo Salerno, Debora Serra, Andrea Siddu, Paola Stefanelli, Manuela Tamburo De Bella, Dorina Tiple, Brigid Unim, Luana Valanella, Nicola Vanacore, Monica Vichi, Emanuele Rocco Villani, Silvio Brusaferro.

Fonte: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_2_aprile.pdf

Vedi APPENDICE: Allegato N.7 Characteristic of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on April 2nd, 2020 - ISS

La bibliografia fa riferimento a documenti dell'ISS, WHO, riviste scientifiche come Science, Le Scienze ed it di Scientific American, BMJ, Lancet nonché a documenti di alcune società scientifiche come Siaarti, SIRM, Simmg.

Dott.ssa Anna PASSONI
Presidente Sezione FEDAIISF Toscana Nord-Ovest

Dott. Riccardo BEVILACQUA
Presidente Centro Documentazione, Studi e Ricerche FEDAIISF

.

e-mail: *ricbevilacqua@gmail.com* - cell: 347 8896878
www.fedaiisf.it