

LE TERAPIE FARMACOLOGICHE ANTI SARS-COV-2: IMPATTO SULLA REALTÀ DELL'A.O.R.N. CARDARELLI DI NAPOLI

Anti SARS-CoV-2 drug therapies: impact on the reality of the A.O.R.N. Cardarelli of Naples

M. Pappalardo¹, E. Piscitelli¹, A. Corvino¹, G. Lucariello¹, A. Panico¹, G. D'Onofrio², G. Guglielmi¹

¹UOC Farmacia, Azienda Ospedaliera AORN Antonio Cardarelli, Via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli;

²Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera AORN Antonio Cardarelli, Via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli

Keywords

COVID-19 prophylaxis and treatment
Structural and organizational change
COVID-19 and no-COVID-19 patient

Abstract

Introduction COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus that primarily affects the respiratory tract. The first cases of this disease were found in China last November 2019. This work has a triple objective: to describe the drugs currently authorized in Italy for the prophylaxis and the treatment of patients affected by COVID-19, to describe the structural change and organizational immediately by the A.O.R.N. Cardarelli of Naples during the pandemic, to analyze the anti SARS-CoV-2 treatments carried out to patients hospitalized at the A.O.R.N. Cardarelli over a period of time from November 1, 2020 to last April 22, approx.

Materials and methods The data on drugs currently authorized in Italy for the prophylaxis and the treatment of patients affected by the virus was carried out through the use of multiple sources (AIFA website, drug data sheets, etc.), while the analysis of anti SARS-CoV-2 treatments on hospitalized patients was conducted by retrospectively examining the infectious disease consultations, the AIFA web platform and ad hoc files created by the UOC Pharmacy.

Results Currently, a single drug (Evusheld®) is available for the prophylaxis, while 11 different therapeutic options are available in Italy for the treatment of SARS-CoV-2 infection, including 6 monoclonal antibodies (MAbs), 3 antivirals and 2 immunosuppressants. Instead, the Evusheld® consists of the association of two different MAbs. The A.O.R.N. Cardarelli of Naples during the pandemic was affected both by a conversion of some of its UU.OO. intended for the ordinary hospitalization of patients into UU.OO. intended for the treatment of patients *infected* with the SARS-CoV-2 virus, and by a reorganization of some of its UU.OO. in order to be able to provide ad hoc services for the treatment of infected patients. Over the period of time under review, 202 patients were treated at this hospital, 77% of whom were hospitalized precisely because of COVID-19, while 23% for other reasons.

Conclusions Most of the patients treated with anti SARS-CoV-2 drugs at the A.O.R.N. Cardarelli of Naples were male, aged over 70, hospitalized precisely because of COVID-19. For their treatment, the use of the intravenous antiviral Veklury® was preferred.

Introduzione

Il 31 dicembre 2019, in Cina, le Autorità locali notificarono la presenza nella città di Wuhan di un grande focolaio di polmonite dall'eziologia non nota. Il 9 gennaio 2020, il Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie dichiarò che l'eziologia del suddetto focolaio era attribuibile ad un nuovo virus appartenente alla famiglia dei Coronavirus, che fu ribattezzato "SARS-CoV-2" [1], in gergo comune COVID-19. Tale focolaio dalla Cina rapidamente si propagò in tutto il mondo, tanto che l'OMS l'11 marzo 2020 proclamò lo stato emergenziale di "Epidemia COVID-19". In Italia i primi casi di tale epidemia (n°16) furono registrati soltanto a febbraio 2020, ma da lì a poco essi aumentarono vertiginosamente, fino ad arrivare, allo stato attuale, a più di 20 milioni (**Figura 1**).

Corrispondenza: Maria Pappalardo. E-mail: maria.pappalardo@aocardarelli.it

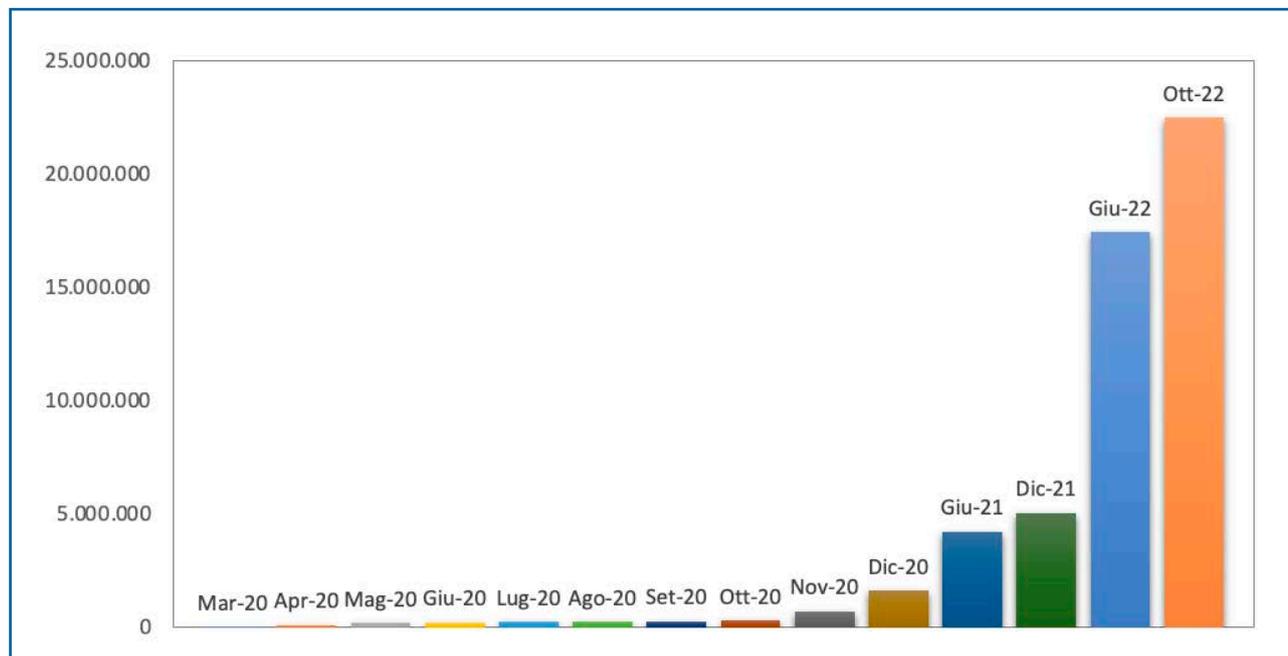


Figura 1 Andamento esponenziale dei casi registrati in Italia a partire da marzo 2020.

L'OMS ha dichiarato che, dall'inizio della pandemia al 18 novembre 2022 - ore 17:17, a livello mondiale i casi di COVID-19 rilevati a livello mondiale sono stati 633.601.048, di cui 6.596.542 deceduti. Dei suddetti casi, quelli registrati in Europa (alla stessa data - ore 10:00) erano 264.175.987, di cui 2.132.478 deceduti [2]. L'infezione da SarS-CoV-2 ha un periodo medio di incubazione di 5 giorni ed il virus in genere viene contratto mediante le goccioline respiratorie. In oltre la metà dei casi osservati, tale infezione si è manifestata in maniera del tutto asintomatica, in un terzo con sintomi simil-influenzali, quali febbre, tosse, cefalea, dispnea, artralgie, mialgie, astenie, disturbi gastro-intestinali, anosmia ed ageusia, nel 5-6% dei casi in forma moderata-grave, con elevato rischio d'insorgenza soprattutto di complicanze a livello respiratorio, le quali se non adeguatamente controllate hanno contribuito al decesso del paziente.

Il presente lavoro si pone un triplice obiettivo:

- descrivere i farmaci attualmente autorizzati in Italia per la profilassi e per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19,
- descrivere il cambiamento strutturale ed organizzativo subito dall'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli nel corso della pandemia, ponendo una particolare attenzione nei confronti di quello attuato dalla U.O.C. Farmacia. Infatti, nel corso della pandemia, il personale di quest'ultima, in sinergia con la Direzione Strategica Aziendale, ha dovuto esplicitare sia una continua attività di documentazione ed informazione sui farmaci anti SARS-CoV-2 resi disponibili dal Ministero della Salute, sia creare una procedura *ad hoc* per relativa richiesta dei farmaci anti SARS-CoV-2 da parte delle UU.OO., l'analisi ed il monitoraggio delle richieste, l'approvvigionamento, l'allestimento (ove necessario) e la tempestiva consegna dei farmaci richiesti,
- analizzare i trattamenti anti SARS-CoV-2 effettuati ai pazienti ricoverati presso l'A.O.R.N. Cardarelli, nell'arco di tempo che va dall'1 novembre 2020 al 31 aprile 2022.

Metodi

In virtù del susseguirsi delle varie disposizioni nazionali e regionali atte a fronteggiare la pandemia COVID-19, anche l'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli ha dovuto attuare e modulare un vero e proprio cambiamento strutturale ed organizzativo: si va dal Decreto Legge n. 6 del 23 febbraio 2020 ad oggetto "*Misure urgenti in materia di contenimen-*

to e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19", il DPCM del 23 febbraio 2020 recante Disposizioni attuative del citato Decreto Legge 23 febbraio 2020, n. 6, la Circolare del Ministero della Salute n. 5443 del 22 febbraio 2020, avente per oggetto: "COVID-19. Nuove indicazioni e chiarimenti", l'Ordinanza del Ministero della Salute del 21 febbraio 2020 recante "Ulteriori misure profilattiche contro la diffusione della malattia infettiva COVID-19", all'Ordinanza n. 1 della Giunta Regione Campania del 24 febbraio 2020 ad oggetto "Misure organizzative volte al contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica derivante da COVID-19" nella quale si precisa che "per i pazienti con sintomi respiratori che accedono al P.S. è necessario prevedere un percorso immediato e un'area dedicata per il triage per evitare il contatto con gli altri pazienti. Il paziente con sospetto COVID-19/polmonite va indirizzato al Dipartimento di Malattie infettive" e "Le strutture sanitarie sono tenute al rispetto rigoroso e sistematico delle precauzioni standard oltre a quelle previste per via aerea, da droplets e da contatto. I casi confermati di COVID-19 devono essere ospedalizzati, ove possibile in stanze d'isolamento singole con pressione negativa, con bagno dedicato e, possibilmente, anticamera. Qualora ciò non sia possibile, il caso confermato deve comunque essere ospedalizzato in una stanza singola con bagno dedicato e trasferito appena possibile in una struttura con idonei livelli di sicurezza. Si raccomanda che tutte le procedure che possono generare aerosol siano effettuate in una stanza d'isolamento con pressione negativa. Il personale sanitario in contatto con un caso sospetto o confermato di COVID-19 deve indossare DPI adeguati, consistenti in filtranti respiratori FFP2 (utilizzare sempre FFP3 per le procedure che generano aerosol), protezione facciale, camice impermeabile a maniche lunghe, guanti" e le successive [3]. Le suddette norme sono state recepite dalla Direzione Strategica dell'A.O.R.N. Cardarelli, trasferite nella realtà Aziendale e tempestivamente comunicate alle UU.OO. coinvolte per l'attuazione degli adempimenti di propria competenza.

Nella lotta contro la pandemia è stato essenziale il ruolo svolto dall'U.O.C. Farmacia, non solo per quanto concerne la gestione di farmaci, dispositivi medici, disinfettanti e gas medicinali, ma anche come supporto informativo circa le terapie farmacologiche anti COVID-19 disponibili nonché nella relativa valutazione dell'appropriatezza prescrittiva. Nello specifico, l'attività di documentazione sui farmaci autorizzati in Italia per la profilassi e per il trattamento dei pazienti affetti dall'infezione da SARS-CoV-2 è stata effettuata mediante l'impiego di molteplici fonti, quali il sito web dell'AIFA, le schede tecniche dei farmaci, le note informative emanate dal Ministero della Salute/dalla Giunta Sanità-Regione Campania/dalla Sezione Regionale della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMT). Invece, l'analisi dei trattamenti anti SARS-CoV-2 effettuati ai pazienti ricoverati presso l'A.O.R.N. Cardarelli è stata condotta esaminando in modo retrospettivo tre diverse fonti, quali:

- le consulenze infettivologiche presenti nella cartella clinica aziendale informatizzata;
- le prescrizioni presenti sulla Piattaforma web AIFA per i farmaci sottoposti a monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva (MAb, Veklury®, antivirali orali ed Evusheld®);
- un file predisposto dalla U.O.C. Farmacia al fine di monitorare i trattamenti effettuati e le scorte di farmaci disponibili.

Dall'analisi delle suddette fonti è stato possibile estrapolare i seguenti dati:

1. numero totale di pazienti infetti trattati;
2. fascia di età;
3. sesso;
4. motivo dell'ospedalizzazione (COVID-19 o altra causa);
5. stato della vaccinazione per SARS-CoV-2;
6. farmaco impiegato per il trattamento;
7. esito del trattamento.

Risultati

Attualmente i farmaci autorizzati in Italia per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 sono i seguenti:

1. Ronapreve® (casirivimab & imdevimab);
2. Bamlanivimab & etesevimab;
3. Xevudy® (sotrovimab);

4. Regkirona® (regdanvimab);
5. Roactemra® (tolicizumab);
6. Veklury® (remdesivir);
7. Lagevrio® (molnupinavir);
8. Kevzara® (sarilumab);
9. Kineret® (anakinra);
10. Olumiant® (baricitinib);
11. Paxlovid® (PF-07321332 & ritonavir).

L'unico farmaco autorizzato per la profilassi pre-esposizione all'infezione da SARS-CoV-2 è Evusheld® (tixagevimab & cilgavimab) [4-6].

Dal punto di vista farmacologico, i suddetti farmaci possono essere raggruppati nelle tre seguenti categorie terapeutiche:

a) Anticorpi monoclonali (MAb) [7].

| MAb |
|---|
| Ronapreve® (casirivimab & imdevimab) |
| Bamlanivimab & etesevimab |
| Xevudy® (sotrovimab) |
| Regkirona® (regdanvimab) |
| Roactemra® (tolicizumab) |
| Kevzara® (sarilumab) |

I suddetti MAb sono tutti di derivazione umana, ad eccezione di tolicizumab (Roactemra®). Quest'ultimo infatti è un MAb di natura "umanizzata", ossia totalmente umano eccetto per la regione iper-variabile la quale è di derivazione murinica.

Tali MAb presentano il medesimo meccanismo d'azione, ad eccezione di tolicizumab (Roactemra®) e di sarilumab (Kevzara®). Essi impediscono l'ingresso del virus SARS-CoV-2 nel citosol delle cellule umane, andandosi a legare in differenti punti della sua proteina Spike. Invece, tolicizumab (Roactemra®) e sarilumab (Kevzara®) vanno ad inibire l'attività dell'interleuchina 6 (IL-6), citochina pro-infiammatoria presente in elevate concentrazioni nel sangue dei soggetti affetti da SARS-CoV-2, fungendo da antagonista dei suoi recettori.

Secondo il Ministero della Salute (Circolare n. 3435 del 10 febbraio 2022) [8] nella scelta degli MAb gli infettivologi dovrebbero tener conto anche della situazione epidemiologica locale, in quanto:

- Bamlanivimab & etesevimab, Ronapreve® e Xevudy® sono dotati di un'adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2);
- Bamlanivimab & etesevimab non è attivo nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1);
- Xevudy® è efficace contro la variante omicron;
- Bamlanivimab & etesevimab e Ronapreve® sono inefficaci nei confronti della variante omicron.

b) Antivirali

| ANTIVIRALI |
|--|
| Veklury® (remdesivir) |
| Lagevrio® (molnupinavir) |
| Paxlovid® (PF-07321332 & ritonavir) |

In base alla via di somministrazione, gli antivirali possono essere raggruppati in:

1. antivirali orali, quali il Lagevrio® (molnupinavir) ed il Paxlovid® (PF-07321332&ritonavir);
2. antivirali endovenosi, quale il Veklury® (remdesivir).

Il Veklury® (remdesivir) ed il Lagevrio® (molnupinavir) hanno lo stesso meccanismo d'azione. Sono entrambi dei profarmaci che, *in vivo* dopo essere stati convertiti nella relativa forma biologicamente attiva, vanno ad inibire l'attività dell'enzima RNA-polimerasi-RNA-dipendente del virus SARS-CoV-2, bloccando la sua replicazione nelle cellule umane e quindi l'ulteriore diffusione dell'infezione nell'organismo umano [9]. Invece, il Paxlovid® è costituito dall'associazione di due differenti principi attivi, quali PF-07321332 (anche noto come nirmatrelvir) e ritonavir. PF-07321332 va ad inibire l'attività della proteasi C3-like del virus, impedendo l'ulteriore formazione di virus, mentre ritonavir funziona da booster farmacologico andando a prolungare la durata d'azione di PF-07321332.

c) Immunosoppressori

IMMUNOSOPPRESSORI

Kineret®
(anakinra)

Olumiant®
(baricitinib)

Il Kineret® (anakinra) e l'Olumiant® (baricitinib) rientrano nella categoria terapeutica degli immunosoppressori. Infatti, anakinra (Kineret®) va ad inibire l'attività dell'interleuchina 1 (IL-1), citochina pro-infiammatoria presente in elevate concentrazioni nel sangue dei soggetti affetti da SARS-CoV-2, fungendo da antagonista dei suoi recettori, mentre baricitinib (Olumiant®) va ad inibire l'attività degli enzimi Janus chinasi (JAK1 e JAK2), determinando l'inibizione sia della cascata infiammatoria sia dell'ingresso del virus nelle cellule polmonari.

In realtà, per il loro meccanismo d'azione, in tale categoria terapeutica potrebbero rientrare anche tolicizumab (Roactemra®) e sarilumab (Kevzara®), già citati in precedenza.

Per quanto concerne invece la profilassi dell'infezione, l'unico farmaco attualmente autorizzato in Italia (Decreto del Ministero della Salute del 20 gennaio 2022, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n° 22 del 28/1/2022) per la profilassi pre-esposizione dell'infezione SARS-CoV-2 nei soggetti adulti ed adolescenti di età ≥ 12 anni ed un peso corporeo di almeno 40 Kg, esclusivamente in presenza di sierologia negativa (anticorpi IgG anti-Spike negativi) e con un grave stato di compromissione del sistema immunitario è l'Evusheld®. Il suddetto farmaco è costituito dall'associazione di due differenti anticorpi monoclonali identici a quelli umani, quali tixagevimab e cilgavimab. Sono eleggibili a tale profilassi le seguenti categorie di pazienti:

- pazienti che hanno assunto nell'ultimo anno terapie che comportano la deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab);
- pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton;
- pazienti trattati con CarT;
- pazienti trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno una malattia da rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori;
- pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva;
- pazienti che hanno subito un trapianto di polmone;
- pazienti che hanno subito un trapianto di un organo solido, diverso dal polmone, entro un anno dal trapianto;
- pazienti trapiantati di organi solidi, con recente trattamento per rigetto acuto, con agenti che riducono le cellule T o B;
- pazienti con immunodeficienze combinate gravi;
- pazienti con infezione da HIV non in trattamento ed una conta dei linfociti T CD4 < 50 cellule/mm³;
- pazienti con altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sieroconversione.

Il trattamento con Evusheld® prevede la somministrazione di un'unica dose da 300 mg, costituita rispettivamente da 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, mediante due iniezioni intramuscolari praticate in successione in due differenti siti di somministrazione.

La Regione Campania con nota prot. n. 2022.0000133 del 23 febbraio 2022 e successiva nota prot. n° 2022.0000144 dell'8 marzo 2022 ha invitato le Direzioni Strategiche Aziendali a comunicare le UU.OO. da abilitare alla prescrizione di Evusheld® a Portale web AIFA. La Direzione Strategica dell'A.O.R.N. Cardarelli ha individuato come Centri Prescrittori per il suddetto farmaco le seguenti UU.OO.:

- U.O.C. Ematologia;
- U.O.C. Ematologia con trapianto di midollo;
- U.O.C. Chirurgia epatobiliare e trapianto di fegato;
- U.O.C. Oncologia;
- U.O.C. Neurologia;
- U.O.C. Neurofisiopatologia.

In merito al cambiamento strutturale ed organizzativo subito dall'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli nel corso della pandemia, con particolare attenzione nei confronti delle strategie attuate dell'UOC Farmacia, l'Azienda, pur non essendo una Struttura Ospedaliera tipicamente destinata alla cura di malattie di natura infettivologica, nel corso della pandemia COVID-19 ha dovuto in parte modificare il proprio assetto strutturale ed organizzativo al fine di riuscire a soddisfare le esigenze dettate sia dalle carenze del territorio sia dall'incalzare della pandemia.

Nello specifico, l'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli è stato interessato sia da una conversione di alcune delle sue UU.OO. destinate alla degenza ordinaria dei pazienti in UU.OO. adibite al trattamento di pazienti infetti dal virus SARS-CoV-2 sia da una riorganizzazione di alcune delle sue UU.OO. al fine di poter fornire delle prestazioni *ad hoc* per il trattamento dei pazienti infetti.

Le UU.OO. interessate dalla conversione sono state:

- la Pneumologia 2 (ex 31°) convertita in Medicina COVID 1;
- la Pneumologia 1 (ex 36°) convertita in Medicina COVID 2;
- la Medicina 2 convertita in Medicina COVID 3;
- la Medicina 1 convertita in Medicina COVID 4;
- l'Osservazione Breve Intensiva (O.B.I.) convertita in O.B.I. COVID;
- la Lungodegenza convertita in Medicina COVID 2.

Le UU.OO. che hanno subito una riorganizzazione al fine di fornire delle prestazioni *ad hoc* per il trattamento dei pazienti infetti sono state:

- la Terapia Intensiva Grandi Ustioni (T.I.G.U.) riorganizzata in Terapia Intensiva e Sub-Intensiva COVID;
- la Camera Operatoria del Pronto Soccorso (C.O.P.S.) riorganizzata in Camera Operatoria COVID.

Essenziale inoltre è stato il lavoro effettuato dalla U.O.C. Farmacia in sinergia con la Direzione Strategica Aziendale, gli Infettivologi Aziendali e tutto il personale delle UU.OO. destinate all'accoglienza dei pazienti affetti da COVID-19, al fine di riuscire a soddisfare prontamente le esigenze dei pazienti infetti.

Nello specifico, nel corso della pandemia, il personale della U.O.C. Farmacia si è occupato delle seguenti tre attività:

1. attività di documentazione continua in merito alle terapie farmacologiche rese disponibili dal Ministero della Salute per la profilassi ed il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 e relativa tempestiva comunicazione, in concerto con la Direzione Strategica Aziendale, alle UU.OO. interessate e agli Infettivologi Aziendali:
 - Nota prot. n. 126 del 11/01/2022 ad oggetto "*Terapie farmacologiche anti SARS-CoV-2*",
 - Nota prot. n. 297 del 20/01/2022 ad oggetto "*Aggiornamento terapie farmacologiche anti SARS-CoV-2*",
 - Nota prot. n. 756 del 09/02/2022 ad oggetto "*Aggiornamento terapie farmacologiche anti SARS-CoV-2*",
 - Nota prot. n. 1092 del 24/02/2022 ad oggetto "*Evusheld® e profilassi pre-esposizione dell'infezione SARS-CoV-2*";

2. istituzione di una procedura *ad hoc* per la richiesta, l'approvvigionamento, l'allestimento (ove necessario) e la consegna dei farmaci anti SARS-CoV-2 alle UU.OO.;
3. redazione di un file per il monitoraggio dei trattamenti erogati e le scorte di farmaci disponibili.

Al fine di descrivere la procedura citata al precedente punto 2 rammentiamo che:

a) Prescrizione

Presso l'A.O.R.N. Cardarelli, gli unici specialisti abilitati dall'Unità Di Crisi Regionale alla prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 sono stati gli Infettivologi Aziendali. I farmaci Ronapreve[®], Xevudy[®], Veklury[®], Evusheld[®] e gli antivirali orali sono sottoposti a Registro web AIFA, al fine di garantirne il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva. Pertanto, ai fini della relativa prescrizione, gli Infettivologi Aziendali hanno dovuto redigere anche la scheda di eleggibilità del paziente al trattamento a Portale web AIFA.

b) Approvvigionamento da parte della Farmacia

In Regione Campania lo stoccaggio dei farmaci Ronapreve[®], Xevudy[®], Veklury[®] e progressivamente di tutti quelli che si sono resi disponibili (Evusheld[®] e gli antivirali orali) è stato centralizzato presso il "magazzino farmaci COVID-19" della Farmacia dell'Ospedale Monaldi. Il Direttore di tale farmacia riceveva ogni mattina (verso le ore 5:00) dall'AIFA un report relativo a tutte le prescrizioni effettuate sul relativo Portale web da parte di tutti gli specialisti abilitati alla prescrizione dei suddetti farmaci in Regione Campania. Esaminato tale report, il Direttore doveva aver cura di contattare (entro le ore 9:00) le Farmacie dei relativi Centri prescrittori, le quali a loro volta dovevano predisporre il ritiro dei farmaci presso il Monaldi entro le ore 13:00. Invece, i farmaci Roactemra[®], Kevzara[®], Kineret[®] ed Olumiant[®] sono stati acquistati in autonomia dall'U.O.C. Farmacia, avvalendosi della Centrale Regionale D'Acquisti So.Re.Sa.

c) Richiesta da parte delle UU.OO.

Le UU.OO. dell'A.O.R.N. Cardarelli per richiedere i farmaci:

- Roactemra[®]/Kevzara[®]/Kineret[®]/Olumiant[®] → dovevano effettuare avvalendosi dell'impiego del Sistema Informativo Amministrativo Contabile (SIAC) una "richiesta motivata urgente" recante nelle note indicazione delle iniziali di nome e cognome del paziente e relativo codice nosografico e come allegato la consulenza infettivologica. Inoltre, per la richiesta del Roactemra[®], a tali informazioni era necessario aggiungere anche un'indicazione in merito al peso corporeo del paziente, al fine di consentire la determinazione della dose di farmaco da somministrare e quindi del relativo numero di flaconi da erogare.
- Veklury[®] → dovevano effettuare sul Sistema Informativo Amministrativo Contabile (SIAC) una "richiesta motivata urgente" recante indicazione nelle note delle iniziali di nome e cognome del paziente e relativo codice nosografico e come allegato la consulenza infettivologica e la prescrizione AIFA.
- Ronapreve[®]/Xevudy[®] → dovevano inviare via email la scheda di prescrizione AIFA e la prescrizione galenica magistrale pressopresso la U.O.S. Galenica clinica ed U.Ma.C.A. dove venivano allestiti.

d) Analisi delle richieste e confronto con gli Infettivologi Aziendali in caso di riscontro di eventuali anomalie/dubbi.

e) Consegna tempestiva del farmaco presso la U.O. mediante il Servizio Aziendale preposto, eccetto che per i farmaci Ronapreve[®]/Xevudy[®]/Veklury[®]. Infatti per quest'ultimi, come dettato dalle sopracitate procedure regionali, il relativo approvvigionamento doveva essere effettuato il giorno successivo alla prescrizione presso la Farmacia dell'Ospedale Monaldi. Inoltre, per il Ronapreve[®] e lo Xevudy[®] veniva effettuato il relativo allestimento in condizioni di asepsi presso la U.O.S. Galenica clinica ed U.Ma.C.A.

f) Effettuazione della relativa dispensazione a Portale web AIFA per i farmaci Ronapreve[®]/Xevudy[®]/Veklury[®], avendo cura di riportare per Ronapreve[®]/Xevudy[®] la data di allestimento del farmaco, il numero di flaconi impiegati ed il dosaggio allestito mentre per Veklury[®] la data di erogazione ed il numero di flaconi erogati.

g) Redazione di un file riportante le seguenti informazioni:

- Iniziali di nome e cognome del paziente e relativo codice nosografico;
- Data di nascita;
- Numero di richiesta, U.O. richiedente, data di redazione;
- Medico prescrittore;
- Farmaco prescritto e quantitativo;
- Farmaco erogato, quantitativo, lotto e scadenza;

in modo da monitorare sia i trattamenti erogati sia le giacenze dei farmaci presenti in Farmacia come scorta.

h) Continua comunicazione delle scorte dei farmaci disponibili in Farmacia agli Infettivologi Aziendali nonché di eventuali carenze segnalate dalle Aziende (Roactemra®) oppure dall'Unità di Crisi Regionale (Xevudy®).

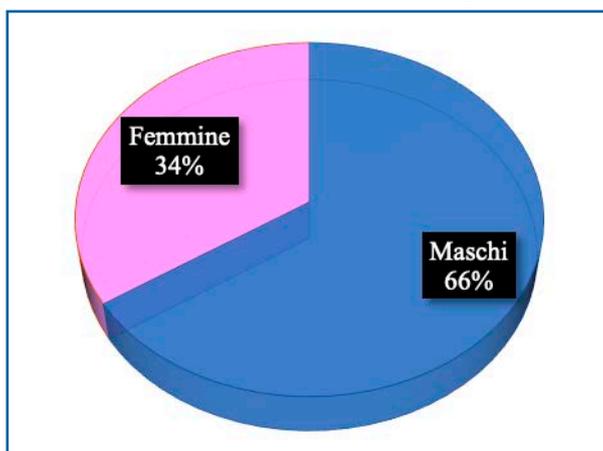
i) Monitoraggio delle chiusure dei trattamenti a Portale web AIFA

Per gli anticorpi monoclonali Ronapreve® e Xevudy®, la scheda di fine trattamento è da intendersi come scheda di follow-up da eseguire a circa un mese dalla somministrazione dei suddetti farmaci attraverso un contatto a distanza (per esempio per via telefonica) con il paziente. Invece, per l'antivirale Veklury®, la scheda di fine trattamento è da intendersi come scheda di follow-up da compilarsi alla data di dimissione ospedaliera del paziente o dopo l'eventuale decesso.

In caso di riscontro di mancata chiusura, la Farmacia in accordo con la Direzione Strategica Aziendale ne ha sollecitato la relativa chiusura mediante la redazione di note ad hoc indirizzate agli Infettivologi Aziendali.

Infine, sono stati analizzati i trattamenti effettuati ai 202 pazienti ricoverati presso l'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli nell'arco di tempo 1° novembre 2020-31 aprile 2022. Il 66% dei suddetti pazienti era di sesso maschile (132 pazienti), mentre il 34% di sesso femminile (70 pazienti) (**Figura 2**).

Figura 2 Sesso dei pazienti infetti trattati.



Tali pazienti appartenevano alle seguenti fasce d'età (**Figura 3**):

- il 6% aveva un'età inferiore ai 40 anni (11 pazienti);
- il 9% compresa tra i 40 ed i 49 anni (19 pazienti);
- il 25% tra i 50 ed i 59 anni (50 pazienti);
- il 22% tra i 60 ed i 69 anni (44 pazienti);
- il 38% superiore ai 70 anni (78 pazienti).

Il 77% di essi era stato ricoverato in ospedale proprio a causa del COVID-19 (155 pazienti), mentre il 23% per motivazioni di altra natura in alcun modo correlate al COVID-19 (47 pazienti) (**Figura 4**).

I 155 pazienti ospedalizzati a causa del COVID-19 (**Figura 5**) sono stati trattati:

- il 58% con l'antivirale endovenoso Veklury® (90 pazienti);
- il 42% con MAb (65 pazienti), rispettivamente il 23% con il Ronapreve® (35 pazienti) ed il 19% con il Roactemra® (30 pazienti).



Figura 3 Età dei pazienti infetti trattati

Figura 4 Causa del ricovero dei pazienti infetti trattati.

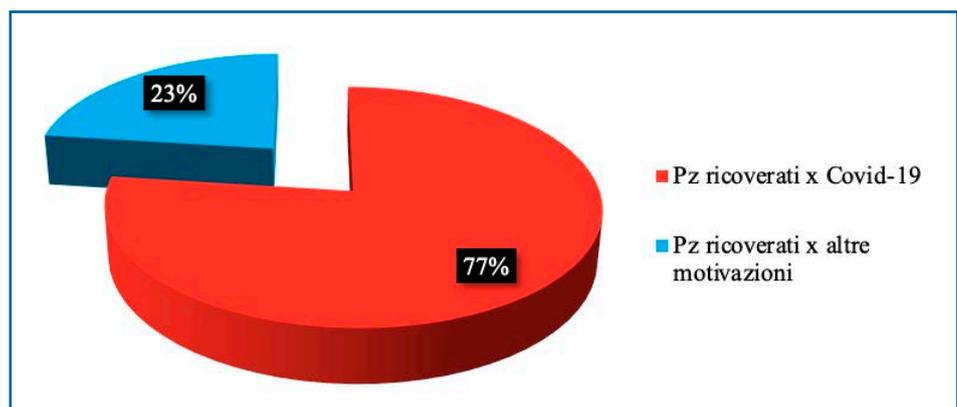
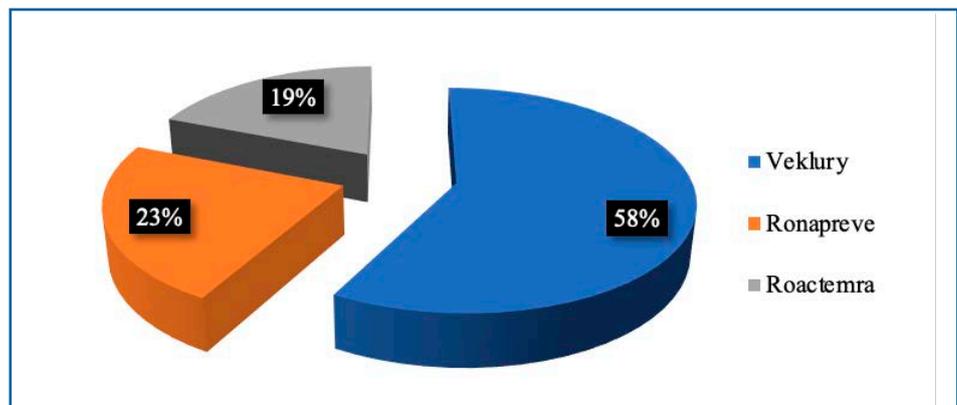


Figura 5 Farmaci impiegati per il trattamento dei pazienti ospedalizzati per COVID-19.



Invece i 47 pazienti ospedalizzati per motivazioni non correlate al COVID-19 (Figura 6) sono stati trattati:

- il 77% con il Ronapreve® (36 pazienti);
- il 23% con Xevudy® (11 pazienti).

I 71 pazienti trattati con il Ronapreve®, indicato in caso di sierologia negativa per gli anticorpi anti SARS-CoV-2 (Figura 7) erano:

- il 73% vaccinati (52 pazienti);
- il 27% non vaccinati (19 pazienti).

Inoltre, dei 52 pazienti vaccinati infetti trattati con Ronapreve® (**Figura 8**):

- il 94% aveva completato l'intero ciclo vaccinale (49 pazienti);
- il 6% non lo aveva ancora completato (3 pazienti).

Invece, tutti gli 11 pazienti trattati con Xevudy® avevano completato l'intero ciclo vaccinale.

Figura 6 Farmaci impiegati per il trattamento dei pazienti ospedalizzati non per COVID-19.

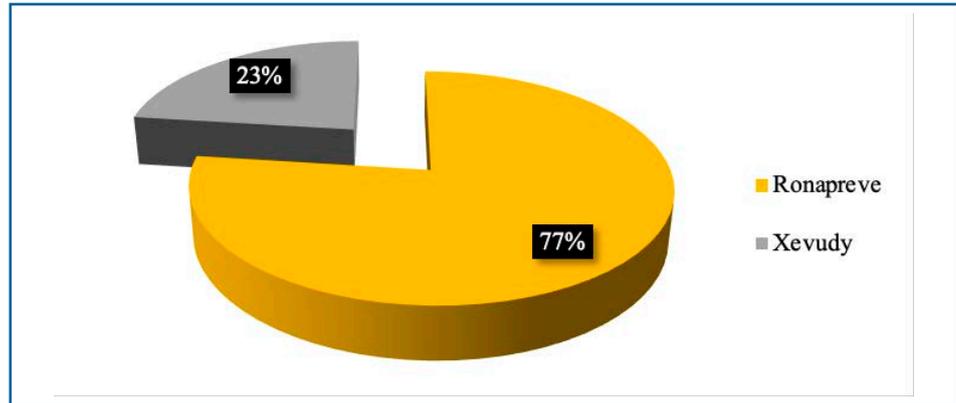


Figura 7 Stato vaccinale anti SARS-CoV-2 dei pazienti trattati con Ronapreve®.

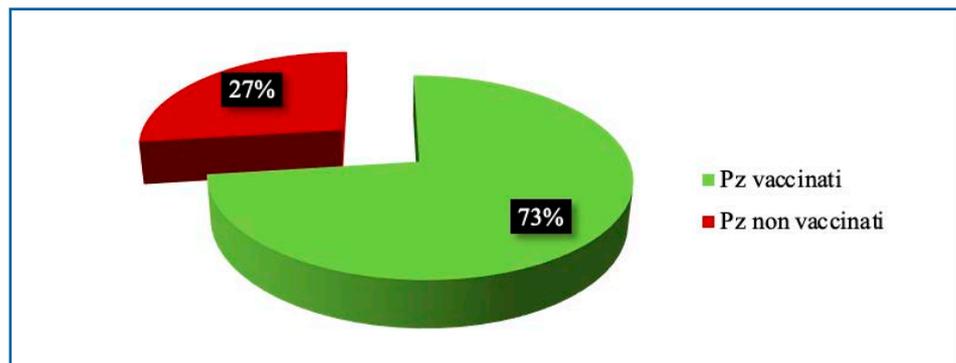
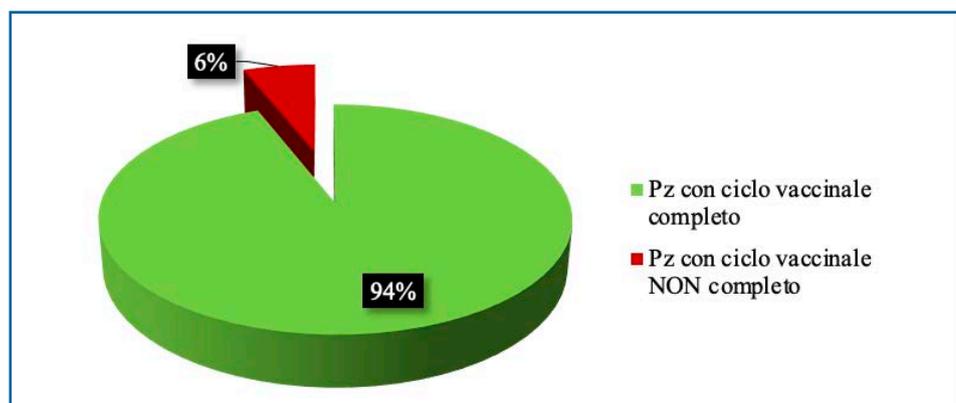


Figura 8 Stato del ciclo vaccinale anti SARS-CoV-2 dei pazienti trattati con Ronapreve®.



Discussione

Nel dettaglio, sono riportati i farmaci attualmente autorizzati in Italia per la profilassi e per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

| Paziente NON ospedalizzato | Paziente ospedalizzato per COVID-19 | Paziente ospedalizzato NON per COVID-19 |
|----------------------------|-------------------------------------|---|
| Ronapreve® | Ronapreve® (Legge 648/96) | Ronapreve® (Legge 648/96) |
| Bamlanivimab&Etesevimab | Roactemra® (Legge 648/96) | Bamlanivimab & etesevimab (SIMT-Regione Campania) |
| Xevudy® | Kevzara® (Legge 648/96) | Xevudy® (SIMT-Regione Campania) |
| Regkirona® | Veklury® | |
| Veklury® | Kineret® (Legge 648/96) | |
| Lagevrio® | Olumiant® (Legge 648/96) | |
| Paxlovid® | | |

a) Trattamento dei pazienti non ospedalizzati (ambulatoriali)

Attualmente in Italia, per il trattamento della malattia COVID-19, di grado lieve-moderato, nei pazienti non ospedalizzati (ambulatoriali) adulti ed adolescenti (con età ≥ 12 anni ed un peso corporeo di almeno 40 kg) che, non necessitano di ossigenoterapia supplementare, ma sono ad alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19 sono disponibili le seguenti alternative terapeutiche: Ronapreve® (casirivimab & imdevimab); Bamlanivimab & etesevimab; Xevudy® (sotrovimab); Regkirona® (regdanvimab); Veklury® (remdesivir); Lagevrio® (molnupinavir) e Paxlovid® (PF-07321332 & ritonavir).

1. Il trattamento con il Ronapreve® prevede un'unica somministrazione di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab per via endovenosa o sottocutanea, al massimo entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. La somministrazione per via sottocutanea è raccomandata solo nel caso in cui la somministrazione per via endovenosa non sia fattibile oppure possa comportare un ritardo nel trattamento.
2. Il trattamento con il Bamlanivimab & etesevimab prevede un'unica infusione endovenosa di 700 mg di bamlanivimab e 1400 mg di etesevimab, il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 10 giorni dall'insorgenza della sintomatologia.
3. Il trattamento con lo Xevudy® (sotrovimab) prevede un'unica infusione endovenosa da 500 mg, al massimo entro 5 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. Il Ministero della Salute con la Circolare n. 3435 del 10/2/2022 e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMT) - Sezione Regione Campania nel «*Management dell'infezione da Sars-Cov-2 nel paziente ospedalizzato in reparto medico*» - versione 3 del 18/01/2022 raccomandano l'impiego dello Xevudy® (sotrovimab) in presenza di conferma molecolare o forte sospetto epidemiologico di variante SARS-CoV-2 omicron.
4. Il trattamento con il Regkirona® (regdanvimab) prevede un'unica infusione endovenosa da 40 mg/Kg, il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia.
5. Il trattamento con il Veklury® (remdesivir) ha una durata di 3 giorni e deve essere effettuato il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. Esso prevede la somministrazione di una dose di carico da 200 mg il primo giorno, seguito da una dose di mantenimento quotidiana di 100 mg per altri due giorni.
6. Il trattamento con il Lagevrio® (molnupinavir) ha una durata di 5 giorni e deve essere effettuato il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 5 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. Esso prevede l'assunzione di 4 capsule (800 mg) ogni 12 ore.
7. Il trattamento con il Paxlovid® (PF-07321332 & ritonavir) ha una durata di 5 giorni

e deve essere effettuato il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 5 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. I due principi attivi sono disponibili in compresse separate, le quali devono essere assunte insieme due volte al giorno per 5 giorni.

b) Trattamento dei pazienti ospedalizzati per COVID-19

Per il trattamento dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 attualmente in Italia sono disponibili i seguenti farmaci: Ronapreve® (casirivimab & imdevimab); Roactemra® (tolilizumab); Kevzara® (sarilumab); Veklury® (remdesivir); Kineret® (anakinra) ed Olu-miant® (baricitinib).

1. Il trattamento con il Ronapreve® (casirivimab & imdevimab) è indicato ai sensi della Legge 648/96 [10] per i pazienti adulti ed adolescenti (con età ≥ 12 anni) ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-spike di SARS-CoV-2. Esso prevede un'unica infusione endovenosa di 1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab.
2. Il trattamento con il Roactemra® (tolilizumab) è indicato ai sensi della Legge 648/96 [10] per i pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. Esso prevede un'infusione endovenosa di 8 mg/kg. Nel caso in cui però dopo tale infusione i sintomi/segni clinici non dovessero mostrare alcun miglioramento, sarà possibile ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore infusione endovenosa a distanza di non meno di 8 ore dalla prima.
3. Il trattamento con il Kevzara® (sarilumab) è indicato ai sensi della Legge 648/96 per i pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, qualora il Roactemra® (tolilizumab) non sia disponibile. Esso prevede un'unica infusione endovenosa da 400 mg.
4. Il trattamento con il Veklury® (remdesivir) è indicato nei pazienti adulti ed adolescenti (con età ≥ 12 anni ed un peso corporeo di almeno 40 kg) affetti da COVID-19 con polmonite che necessitano di ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento). Tale trattamento può avere una durata variabile tra i 5 ed i 10 giorni e prevede l'effettuazione di una dose di carico da 200 mg il primo giorno, seguito da una dose di mantenimento quotidiana di 100 mg.
5. Il trattamento con il Kineret® (anakinra) è indicato ai sensi della Legge 648/96 per i pazienti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, e non sottoposti a CPAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml. Tale trattamento ha una durata di 10 giorni e prevede la somministrazione per via sottocutanea di una dose quotidiana di 100 mg.
6. Il trattamento con l'Olumiant® (baricitinib) è indicato ai sensi della Legge 648/96 per i pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. In particolare, per i pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L). Tale trattamento prevede la somministrazione per via orale di una dose da 4 mg/die per 14 giorni al massimo (oppure fino a dimissione del paziente per risoluzione clinica, se antecedente).

c) Trattamento dei pazienti ospedalizzati non per COVID-19

L'unico farmaco attualmente autorizzato in Italia ai sensi della Legge 648/96 [8] per il trattamento dei soggetti ospedalizzati non per COVID-19, con immunodeficienza, che presentano una sierologia negativa per SARS-CoV-2 ed una prolungata positività al tampone molecolare, è il Ronapreve® (casirivimab & imdevimab).

Il trattamento con tale farmaco può essere effettuato anche oltre 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia e prevede un'unica somministrazione di 600 mg di Casirivimab e 600 mg di Imdevimab per via endovenosa o sottocutanea.

Anche in tal caso, si raccomanda di impiegare la via di somministrazione sottocutanea solo nel caso in cui la somministrazione endovenosa non sia fattibile oppure possa comportare un ritardo nel trattamento.

La Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMT) - Sezione Regione Campania nel «Management dell'infezione da Sars-CoV-2 nel paziente ospedalizzato in reparto medico»-versione 3 del 18/01/2022 ha reso noto che: “sono candidabili al trattamento con gli anticorpi monoclonali Bamlanivimab & Etesevimab e Xevudy® (Sotrovimab), autorizzati per il trattamento dei pazienti non ospedalizzati, anche i soggetti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 e ricoverati per motivi non correlati alla malattia COVID-19”.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati riportati in precedenza si evince che la maggior parte dei pazienti trattati con farmaci anti SARS-CoV-2 presso l'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli erano di sesso maschile con età superiore ai 70 anni, i quali sono stati ospedalizzati proprio a causa dell'infezione da SARS-CoV-2.

Figura 9 Pazienti guariti trattati con Ronapreve®, Xevudy® e Veklury®.

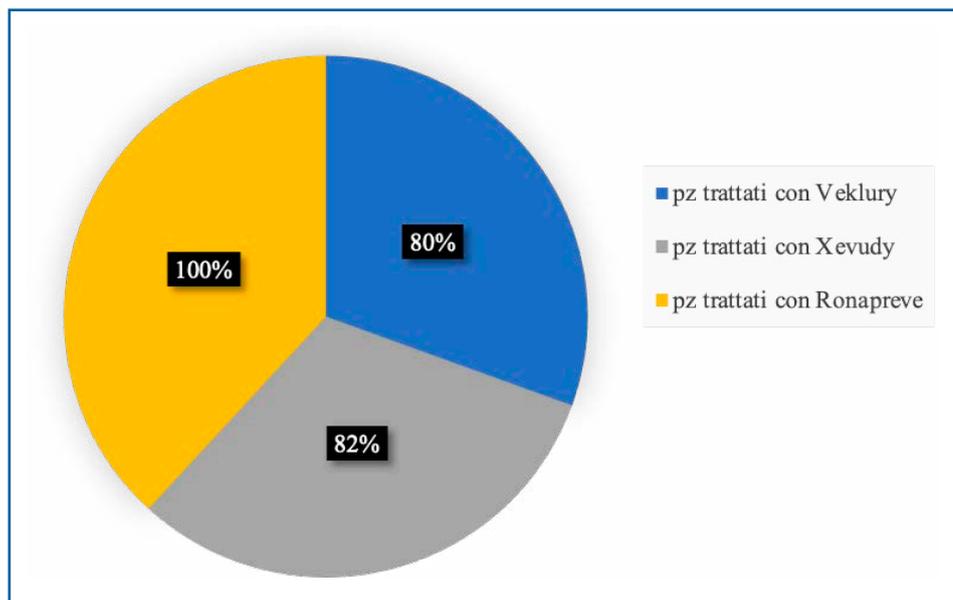
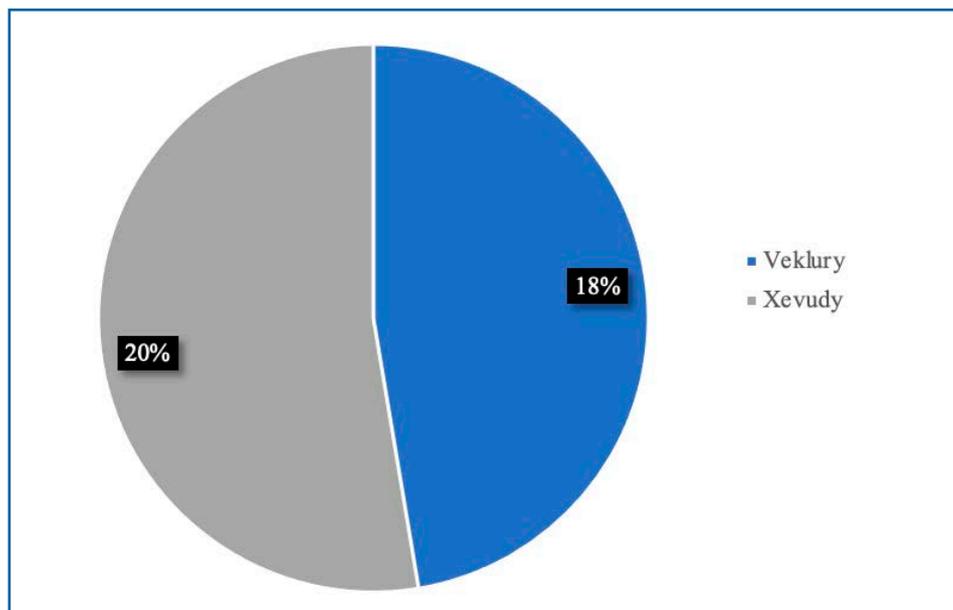


Figura 10 Pazienti deceduti trattati con Xevudy® e Veklury®.



Gli Infettivologi Aziendali, per il trattamento dei pazienti ospedalizzati a causa del COVID-19, hanno prediletto l'impiego dell'antivirale endovenoso Veklury[®], invece per i pazienti ospedalizzati per motivazioni non correlate al COVID-19 il Ronapreve[®].

I pazienti trattati con il Ronapreve[®] presentavano tutti una sierologia negativa per gli anticorpi anti SARS-Cov-2, nonostante la maggior parte di essi (il 94%) avesse completato il ciclo vaccinale anti SARS-CoV-2.

Infine, dall'analisi delle schede chiuse a Portale web AIFA (**Figure 9 e 10**) si evince che:

- tutti i pazienti trattati con il Ronapreve[®] sono stati dimessi per completa guarigione;
- l'82% dei pazienti trattati con Veklury[®] sono stati dimessi per completa guarigione, mentre il 18% sono deceduti;
- l'80% dei pazienti trattati con Xevudy[®] sono stati dimessi per completa guarigione, mentre il 20% sono deceduti.

Bibliografia

- [1] Kadam SB, et al. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol.* 2021; 61(3): 180-202.
- [2] Ministero della Salute-Sezione "COVID-19 - Situazione nel mondo". <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5338&lingua=italiano&menu=vuoto>.
- [3] SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Management dell'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente ospedalizzato in reparto medico. 18 gennaio 2022.
- [4] Ministero della Salute. Autorizzazione alla temporanea distribuzione dell'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (AZD7442) dell'azienda AstraZeneca. 28 gennaio 2022.
- [5] Regione Campania. Nota prot. n. 133. Trattamento profilassi pre-esposizione Covid19 pazienti fragili con nuova associazione di anticorpi monoclonali Evusheld. 23 febbraio 2022.
- [6] Regione Campania. Nota prot. n. 144. Trattamento profilassi pre-esposizione Covid19 pazienti fragili, urgente sollecito abilitazione centri prescrittori Evusheld e censimento pazienti eleggibili al trattamento. 8 marzo 2022.
- [7] Hwang YC, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *Journal of Biomedical Science.* 2022; 29: 1.
- [8] Ministero della Salute. Circolare n. 3435. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da Sars-CoV-2. 10 febbraio 2022.
- [9] Angelini J, et al. Cos'è e cosa fa il remdesivir, il primo farmaco a essere autorizzato per trattare la COVID-19. *Sif Magazine.* 18 luglio 2020.
- [10] Decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996.