

Raccomandazioni per l'impiego di terapie precoci e profilassi per la COVID-19 da parte della Società Svizzera di Malattie Infettive (SSI)

12 dicembre 2023

Nota

Le attuali raccomandazioni saranno riviste e aggiornate non appena saranno pubblicati nuovi dati peer-reviewed dei rispettivi studi. Per garantire l'accesso alle terapie per quei pazienti con più elevato bisogno e previsto beneficio, i criteri elencati qui di seguito dovranno generalmente essere soddisfatti per qualificarsi per la terapia con antivirali ad azione diretta (DAA). La maggior parte degli studi di fase III per la registrazione è stata condotta durante l'ondata Delta di COVID-19 in pazienti non vaccinati e una semplice estrapolazione per le varianti Omicron attuali (e future) potrebbe non essere accurata. Sono tuttavia ampiamente disponibili dati reali che hanno confermato l'utilizzo di queste opzioni di trattamento anche al di fuori della popolazione inclusa negli studi per la registrazione. Se considerato opportuno, sono consigliate decisioni individuali prese con pazienti e team multidisciplinari.

Diversi sono i farmaci antivirali che potrebbero prevenire l'ospedalizzazione di pazienti ambulatoriali (e di pazienti stazionari con infezioni nosocomiali) con un'infezione da SARS-CoV-2 e un elevato rischio di decorso grave della malattia COVID-19 e di decesso.

I DAA come nirmatrelvir/ ritonavir (Paxlovid[®], formula orale) o remdesivir (Veklury[®], per via endovenosa) conservano l'attività contro i ceppi più recenti.

La terapia antivirale e la profilassi sono state associate con l'emergere di resistenze, in particolare nell'ospite immunocompromesso e con un medicamento non approvato in Svizzera, come molnupiravir.

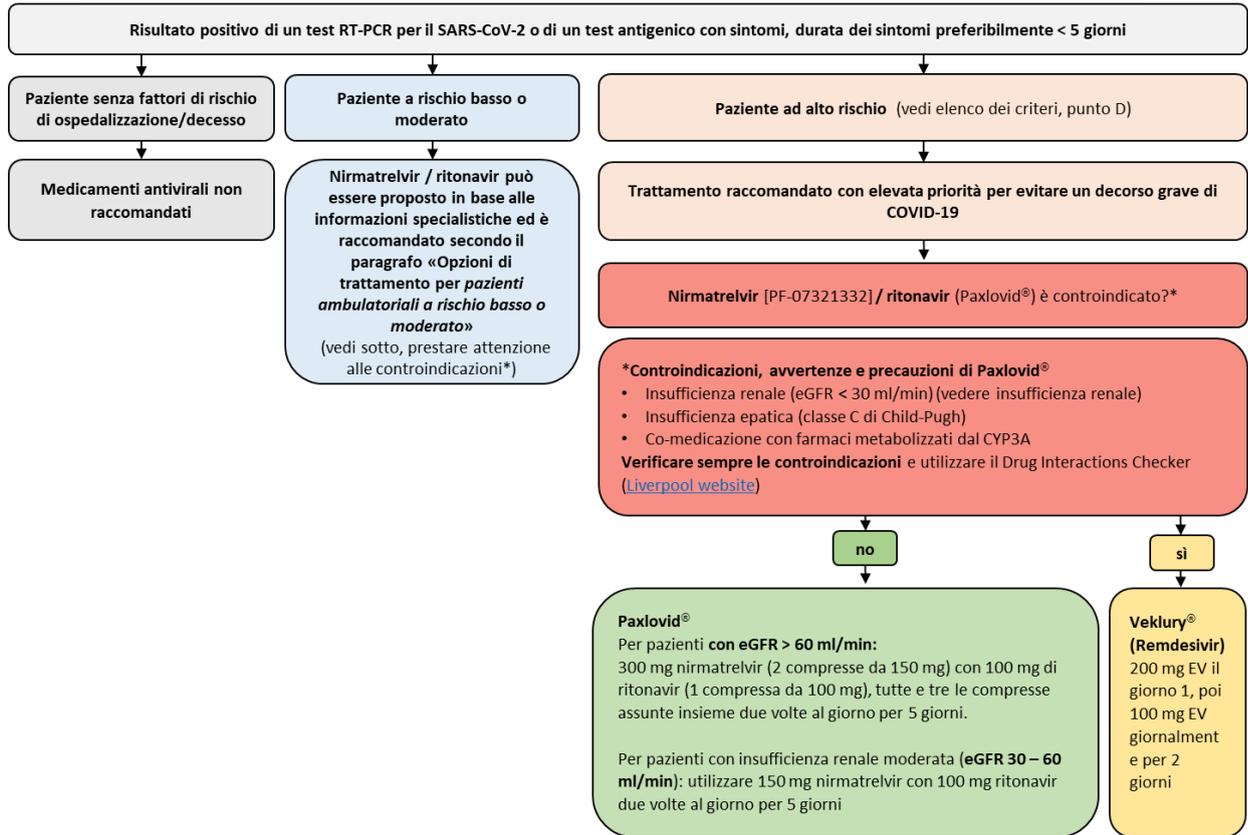
Come mostrato nell'albero decisionale (cfr. in basso), in generale e in assenza di controindicazioni, si raccomanda **di prescrivere nirmatrelvir/ ritonavir (Paxlovid[®]) come terapia di prima linea per il trattamento precoce di pazienti ambulatoriali a rischio per evitare un decorso grave della malattia COVID-19.**

Nirmatrelvir/ ritonavir (Paxlovid[®]) è l'unico DAA orale disponibile e omologato in Svizzera. Se Paxlovid[®] è controindicato (soprattutto a causa delle interazioni farmaco-farmaco deleterie: cfr. **COVID-19 Drug Interactions Checker** [[Liverpool website](#) & [Interactions with selected outpatient medicines and Paxlovid[®]](#)]), allora remdesivir (200 mg – 100 mg – 100 mg per 3 giorni) può essere prescritto per via endovenosa con un'indicazione simile.

Anche se in Svizzera stanno circolando contemporaneamente diverse varianti di SARS-CoV-2, al momento è presente soprattutto una variazione dei sottolignaggi XBB. L'evidenza clinica dell'efficacia degli anticorpi monoclonali (mAb) contro i ceppi di Omicron derivati da XBB (incluso l'EG.5) è scarsa, mentre spesso sono disponibili dati sulla neutralizzazione *in vitro*. L'efficacia di sotrovimab (Xevudy[®]) può essere pronosticata dai dati *in vitro* nella situazione epidemiologica attuale, ma non è stata confermata in ambito clinico. Pertanto, l'applicazione di routine dei mAb in ambito clinico non è attualmente indicata.

[Qui](#) sono disponibili ulteriori informazioni sull'ordinazione e la fatturazione dei medicinali disponibili.

Terapie antivirali per pazienti ambulatoriali affetti da SARS-CoV-2



Ci saranno sempre situazioni in cui i pazienti non possono essere assegnati con precisione. La decisione in questi casi dovrebbe essere discussa e presa dal team multidisciplinare responsabile. Se nessuna di queste opzioni è disponibile, è opportuno ricorrere a un consulto specialistico infettivologico.

A. TRATTAMENTO AMBULATORIALE

I seguenti criteri descrivono la prescrizione per un trattamento precoce e devono essere soddisfatti cumulativamente:

1. Adulti e adolescenti ≥ 12 anni e di peso ≥ 40 kg¹
2. E infezione confermata da test antigenico o PCR: un test antigenico positivo è sufficiente per iniziare il trattamento, se gli altri criteri sono soddisfatti
3. E sintomi di COVID-19
4. E ≤ 5 giorni dalla comparsa dei primi sintomi (fatta eccezione per le persone immunosopresse, per le quali il termine dall'inizio dei sintomi può essere meno rigido)
5. E idoneità secondo il gruppo ad alto rischio elencato al punto D

¹ Secondo le informazioni approvate per gli operatori sanitari, Paxlovid® è indicato per i pazienti adulti e Veklury® per i pazienti adulti e pediatrici (con un peso corporeo di almeno 40 kg) su base ambulatoriale. La decisione di utilizzare Paxlovid® negli adolescenti di età ≥ 12 anni e di peso ≥ 40 kg deve quindi essere presa dal team multidisciplinare responsabile.

Opzioni terapeutiche raccomandate per pazienti ambulatoriali ad alto rischio al fine di prevenire un decorso grave di COVID-19

1) Nirmatrelvir/ ritonavir (Paxlovid®):

300 mg di nirmatrelvir(2 compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (1 compressa da 100 mg), tutte e 3 le compresse assunte insieme **due volte al giorno per 5 giorni** per os, salvo controindicazioni.

Controindicazioni, avvertenze e precauzioni per nirmatrelvir/ ritonavir (Paxlovid®):

- Insufficienza epatica (Classe C di Child Pugh)
- Assunzione contemporanea di farmaci metabolizzati dal CYP3A.

Per verificare la presenza di controindicazioni, utilizzare il **COVID-19 Drug Interactions Checker** ([Liverpool website](#) & [Interactions with selected outpatient medicines and Paxlovid®](#)) in tutti i casi in cui è prescritto Paxlovid®.

Insufficienza renale / dialisi

- Pazienti con **insufficienza renale moderata** (eGFR 30 – 60 ml/min):
 - o giorni 1-5: 150 mg di nirmatrelvir/ 100 mg di ritonavir (Paxlovid®) due volte al giorno
- **Insufficienza renale** (eGFR < 30 ml/min): secondo l'informazione professionale, Paxlovid® non dovrebbe essere utilizzato, ma in casi eccezionali e dopo decisione del team multidisciplinare può essere proposto il seguente dosaggio (**uso off-label**):
 - o giorno 1: 300 mg di nirmatrelvir/ 100 mg di ritonavir (tutte e tre le compresse assunte insieme)
 - o giorni 2-5: 150 mg di nirmatrelvir/ 100 mg di ritonavir una volta al giorno
- **Pazienti in dialisi:** secondo l'informazione professionale, Paxlovid® non dovrebbe essere utilizzato, ma in casi eccezionali e dopo decisione del team multidisciplinare può essere proposto il seguente dosaggio (**uso off-label**):
 - o pazienti di peso > 40 kg: giorno 1: 300 mg di nirmatrelvir/ 100 mg di ritonavir (tutte e tre le compresse assunte insieme)
 - o giorni 2-5: 150 mg di nirmatrelvir/ 100 mg di ritonavir una volta al giorno, dopo la dialisi
 - o pazienti di peso < 40 kg: giorno 1: 150 mg di nirmatrelvir/ 100 mg di ritonavir
 - o giorni 3 e 5: 150 mg di nirmatrelvir/ 100 mg di ritonavir, dopo la dialisi

Il trattamento di donne incinte può essere considerato su decisione del team multidisciplinare. Consultare le informazioni specialistiche.

2) Remdesivir (Veklury®):

200 mg il giorno 1, 100 mg il giorno 2, 100 mg il giorno 3 per via endovenosa. Questo trattamento precoce di tre giorni si è dimostrato efficace nel ridurre le ospedalizzazioni in uno studio, ma non è stato osservato alcun impatto sulla mortalità.

Insufficienza renale (eGFR < 30 ml/min):

Remdesivir (Veklury®) non deve essere adattato in caso di insufficienza renale, secondo l'approvazione della FDA e dell'EMA. Si noti che questo è un uso **off-label** in Svizzera.

Importante:

In Svizzera, i ceppi attualmente in circolazione e lo stato attuale delle conoscenze non consentono la somministrazione di mAb terapeutici di routine. Tuttavia, in situazioni molto rare e specifiche, sotrovimab (Xevudy®) può essere preso in considerazione dagli specialisti con un dosaggio di 1000 mg² se nirmatrelvir/ ritonavir (Paxlovid®) o remdesivir (Veklury®) non sono indicati. Queste raccomandazioni saranno regolarmente adattate.

² Questa dose non è inclusa nell'informazione professionale di sotrovimab (Xevudy®). Pertanto la decisione in merito a questo impiego off-label deve essere presa dal team multidisciplinare responsabile.

Per i pazienti immunosoppressi, una sperimentazione clinica condotta da un'istituzione accademica sta attualmente reclutando soggetti per testare l'efficacia di una combinazione di antivirali, con o senza una durata prolungata di 10 giorni per nirmaltrevir/ritonavir.

Opzioni di trattamento per pazienti ambulatoriali a rischio basso o moderato

Anche altre malattie o condizioni sono associate a un elevato rischio di COVID-19 grave, per esempio:

1. età superiore ai 75 anni, indipendentemente dallo stato vaccinale o dalle comorbidità;
2. età superiore ai 60 anni **e** nessuna vaccinazione **indipendentemente dalle comorbidità**;
3. età superiore ai 60 anni **e** comorbidità significative, **indipendentemente dallo schema vaccinale**;
4. pazienti di qualsiasi età con comorbidità significative (fattori di rischio cardiovascolari, malattia polmonare cronica, trisomia 21, sovrappeso [IMC \geq 35] ecc.) **e** schema di vaccinazione incompleto (nessuna vaccinazione di richiamo da oltre nove mesi)

Il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato alla luce del numero limitato di pazienti ospedalizzati con polmonite grave in questo gruppo. Nirmatrelvir/ ritonavir può essere proposto come antivirale di prima scelta anche in questa popolazione sempre considerando le informazioni specialistiche, per esempio in caso di sintomi gravi, schema di vaccinazione incompleto, comorbidità e rischi di trasmissione, in quanto l'efficacia è stata confermata anche in tempi recenti.

B. TRATTAMENTO STAZIONARIO

Per le raccomandazioni terapeutiche per pazienti ricoverati vedi [linee guida SSI](#).

Remdesivir può essere utilizzato anche fino a 7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi nei pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19, secondo le informazioni per gli operatori sanitari (indicazione diversa da quella per i pazienti ambulatoriali).

Nota: per i pazienti ricoverati in ospedale per ragioni non correlate alla COVID-19 e che risultano positivi al test per il SARS-CoV-2 in ospedale, si applicano i criteri di trattamento delineati nella sezione A. TRATTAMENTO AMBULATORIALE.

C. PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

L'impiego di anticorpi monoclonali per la prevenzione della COVID-19 non è attualmente raccomandato finché non saranno disponibili anticorpi di comprovata efficacia per i ceppi di SARS-CoV-2 circolanti.

D. Gruppo ad alto rischio idoneo per un trattamento precoce con DAA, un trattamento anticorpale o una profilassi

- Infezione da HIV con un numero di cellule T CD4+ < 200/ μ l
- Immunodeficienze ereditarie
- Trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 o anti-CD19 o altre terapie di deplezione delle cellule B, inibitori della Bruton tirosina chinasi, comprese le terapie immunosoppressive (in particolare con uso a lungo termine di glucocorticoidi >20 mg prednisone equivalente/d o cancro con chemioterapia)
- Tumori maligni ematologici (p. es. leucemia, linfoma, GVHD; inclusi HSCT autologo e allogenico e CAR-T, mieloma multiplo, malattie mieloproliferative) con neutropenia (< 1000 neutrofili/ μ l per \geq 1 settimana) o in terapia attiva o dopo HSCT
- Anemia falciforme
- Destinatari di trapianti di organi solidi