

	Infezione da Coronavirus (COVID-19): trattamento farmacologico in gravidanza e allattamento	All. n. 2 Rev. 0 del 23/03/2020
--	--	---------------------------------------

Quale trattamento farmacologico in gravidanza?

Le informazioni sull'uso dei farmaci antiretrovirali (ART) inibitori delle proteasi in gravidanza sono desunte da studi condotti in popolazioni di donne con infezione da HIV.

L'utilizzo di **lopinavir/ritonavir** non è controindicato in gravidanza. In Italia, i prodotti in commercio risultano tre, solo due dei quali sono utilizzabili in gravidanza: il farmaco Keletra® soluzione orale è, infatti, controindicato nelle donne in gravidanza e in bambini di età inferiore ai 14 giorni, a causa del possibile rischio di tossicità dell'eccipiente glicole propilenico.

Una revisione sistematica con network metanalisi ha incluso 90 studi (n: 90.563 donne) per valutare sicurezza ed efficacia dei farmaci ART somministrati in gravidanza a madre HIV positiva. Nessuno dei 28 farmaci analizzati aumenta significativamente il rischio di malformazioni congenite. In particolare, lopinavir/ritonavir, rispetto a nessun trattamento o placebo, non è associato in misura statisticamente significativa a un incremento del rischio di malformazioni congenite - odd ratio (OR): 0.30 (intervallo di credibilità 95%: 0.05, 2.14). Inoltre, lopinavir/ritonavir, utilizzato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, non risulta associato a un rischio maggiore, in misura statisticamente significativa, di natimortalità, morte infantile, nascita pretermine e con peso molto basso.

In Cina, l'uso di lopinavir/ritonavir è stato raccomandato per il trattamento della malattia COVID-19 in donne in gravidanza.

La combinazione **darunavir/ritonavir** deve essere utilizzata in gravidanza valutando i benefici e i rischi potenziali.

La combinazione **darunavir/cobicistat** non è consigliata in gravidanza dal momento che le modifiche fisiologiche connesse alla gravidanza stessa determinano, in particolare durante il secondo e il terzo trimestre, una riduzione della concentrazione minima di darunavir pari circa a 90% rispetto al periodo postpartum. Anche i livelli di cobicistat diminuiscono e possono non fornire un potenziamento sufficiente. La sostanziale riduzione dell'esposizione a darunavir può causare una inefficace soppressione della viremia (fallimento virologico).

Cloroquina e **idrossicloroquina** sono utilizzate per la chemiopprofilassi e il trattamento della malaria in gravidanza. Sono in corso studi randomizzati controllati per studiarne efficacia e sicurezza nel trattamento della malattia COVID-19: due studi su sei registrati in clinicaltrials.gov non hanno, tra i criteri di esclusione, la gravidanza e l'allattamento.

Remdesivir, farmaco utilizzato durante l'epidemia da virus Ebola, è un analogo nucleotidico che sembra inibire la replicazione virale agendo sulla polimerasi dei coronavirus. Non sono disponibili dati di sicurezza in gravidanza. Sono in corso alcuni studi randomizzati controllati: dei sei studi registrati in clinicaltrials.gov, tre non hanno, tra i criteri di esclusione, la gravidanza e l'allattamento.

	Infezione da Coronavirus (COVID-19): trattamento farmacologico in gravidanza e allattamento	All. n. 2 Rev. 0 del 23/03/2020
--	--	---------------------------------------

Quale trattamento farmacologico in allattamento?

In breve

I farmaci sperimentati per il trattamento di CoVID-19 non controindicati in allattamento sono: la combinazione **lopinavir/ritonavir** e **idrossiclorochina**

Gli studi sui farmaci antivirali utilizzati in allattamento sono scarsi e di piccole dimensioni, dal momento che, nei paesi a più elevato reddito, l'infezione da HIV controindica l'allattamento.

Anche se tracce di **lopinavir** e **ritonavir** sono state rilevate nel latte materno, nel plasma dei bambini allattati al seno la concentrazione è trascurabile. Nessuna reazione avversa correlata al farmaco o tossicità è stata osservata nei neonati.

Cloroquina e **idrossiclorochina** non sono controindicate in allattamento.

Per le combinazioni **darunavir/ritonavir** e **darunavir/cobicistat** e di **remdesivir** non ci sono dati sul passaggio nel latte materno e le eventuali conseguenze nel neonato.

Una revisione rapida della letteratura ha considerato altri farmaci antivirali che potrebbero essere usati in donne con CoVID19: si descrive un unico caso di neonato trattato durante l'epidemia di Ebola con remdesivir che è sopravvissuto senza conseguenze.

Inoltre, fra gli **inibitori delle neuraminidasi** normalmente utilizzati in corso di influenza oseltamivir appare scarsamente escreto nel latte, per zanamivir e peramivir l'assorbimento orale è scarso e quindi il rischio che entri nel circolo del lattante è trascurabile, anche baloxavir, su cui mancano studi sui lattanti, ha però un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, quindi la sua concentrazione nel latte è probabilmente molto bassa.

Infine, non si dovrebbero utilizzare amantidina e rimantidina, vecchi antivirali, perché noti soppressori della lattazione.

Bibliografia

1. Palombi L et al. Antiretroviral prophylaxis for breastfeeding transmission in Malawi: drug concentrations, virological efficacy and safety. *Antivir Ther*
2. Shapiro RL et al. Therapeutic levels of lopinavir in late pregnancy and abacavir passage into breast milk, in the Mma Bana Study, Botswana. *Antivir Ther*
3. Corbett AH, et al. Antiretroviral pharmacokinetics in mothers and breastfeeding infants from 6 to 24 weeks post partum: results of the BAN Study. *Antivir Ther*
4. Ramirez-Ramirez A, et al. Simultaneous quantification of four antiretroviral drugs in breast milk samples from

	Infezione da Coronavirus (COVID-19): trattamento farmacologico in gravidanza e allattamento	All. n. 2 Rev. 0 del 23/03/2020
--	--	---------------------------------------

- HIV-positive women by an ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method. PLoS One 2018;
5. Oumar AA, et al. Efavirenz and lopinavir levels in HIV-infected women and their nursing infants, in Mali. J Pharmacol Exp Ther 2018;
6. Gandhi M, et al. Hair and plasma data show that lopinavir, ritonavir, and efavirenz all transfer from mother to infant in utero, but only efavirenz transfers via breastfeeding. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;
7. World Health Organization. Breastfeeding and maternal medication: recommendations for drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. World Health Organization 2002.
8. E-lactancia - database on line
9. Bitencourt N, Bermas BL. Pharmacological Approach to Managing Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus During Conception, Pregnancy and Breastfeeding. Paediatr Drugs 2018; [Medline]
10. Anderson PO. Breastfeeding and Respiratory Antivirals: Coronavirus and Influenza. Breastfeed Med 5 marzo 2020;
11. AIFA. Banca dati farmaci. Disponibile on line. <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>
12. Veroniki AA, et al. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. PLoS One 2018;
13. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? Acta Obstet Gynecol Scand 5 marzo 2020
14. Boyd SD, et al. Cobicistat-containing antiretroviral regimens are not recommended during pregnancy: viewpoint. AIDS 2019;
15. WHO Model Prescribing Information. Drugs Used in Parasitic Diseases - Second Edition