

AGGIORNATO IL 26 MARZO 2020

CONSULENZA SANITARIA FIP

**COVID-19:
INFORMAZIONI CLINICHE
E LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO**

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION

COVID-19: INFORMAZIONI CLINICHE E LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO

FIP aggiornerà questa guida provvisoria man mano che saranno disponibili ulteriori informazioni.

Indice

Scopo del presente documento	2
SARS-CoV-2 Coronavirus: Nozioni di base	2
Cos'è un coronavirus?	2
Cos'è la pandemia da coronavirus SARS-CoV-2 / COVID-19?	3
Malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) - Informazioni cliniche	4
Modalità di trasmissione	4
Prevenzione della malattia	5
Test diagnostici per COVID-19 in casi umani sospetti	6
Insorgenza della malattia	6
Sintomi	6
COVID-19: Linee guida per il trattamento e aggiornamenti della ricerca	7
Medicinali per il trattamento clinico	7
Terapia con il plasma di soggetti guariti	9
Progressi nello sviluppo di vaccini per il trattamento di COVID-19	9
Progressi delle sperimentazioni cliniche per il trattamento di COVID-19	9
Bibliografia	11
ALLEGATO 1: Elenco dei principali medicinali per il trattamento di COVID-19	13
Validità	15
Riconoscimenti	15

Scopo del presente documento

Dal dicembre 2019, un'epidemia di un nuovo coronavirus umano si è diffusa in molti Paesi e ha causato migliaia di casi e di morti. COVID-19 è la malattia causata dal nuovo virus SARS-CoV-2. La maggior parte delle persone infette presenta lievi sintomi respiratori che spariscono da soli, ma alcune persone sviluppano malattie più gravi, come la polmonite. Il virus si trasmette attraverso il contatto con una persona infetta o attraverso le goccioline respiratorie quando una persona infetta tossisce o starnutisce. Il rischio di infezione è maggiore se ci si trova in una zona in cui il virus si sta diffondendo o se si è stati a stretto contatto con una persona infetta dal nuovo coronavirus. C'è anche un rischio maggiore se si soffre già di comorbidità.

Lo scopo di questo documento è quello di fornire, riguardo alla pandemia COVID-19, informazioni cliniche rilevanti e linee guida per il trattamento. - per i farmacisti e il personale delle farmacie, sia in un contesto di assistenza primaria (ad esempio, farmacie aperte al pubblico e strutture sanitarie di base) sia in ambito ospedaliero, così come per i farmacisti che lavorano nei laboratori di analisi mediche, ad esempio come biologi clinici, e offrono una serie di riferimenti che possono essere consultati per ulteriori informazioni.

Le infezioni da coronavirus possono essere prevenute e un'epidemia può essere fermata attraverso l'impegno attivo dei responsabili a livello decisionale, degli operatori sanitari, dei canali di comunicazione e della comunità. Ciò è stato dimostrato in precedenti epidemie di coronavirus come nel 2003 con SARS-CoV (Sindrome Respiratoria Acuta Grave da Coronavirus) o nel 2012 con MERS-CoV (Sindrome Respiratoria del Medio Oriente da Coronavirus). Questo documento ha lo scopo di assistere i farmacisti ed il personale della farmacia nella prevenzione della diffusione della malattia e di contribuire a gestirla in modo efficiente nel sistema sanitario.

SARS-CoV-2 Coronavirus: Nozioni base

Cos'è un coronavirus?

I coronavirus (CoV) sono una grande famiglia di virus che causano malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la [Sindrome Respiratoria del Medio Oriente \(MERS-CoV\)](#) e la [Sindrome Respiratoria Acuta Grave \(SARS-CoV\)](#). [Un nuovo coronavirus \(nCoV\)](#) è un nuovo ceppo che non è stato precedentemente identificato nell'uomo.

I coronavirus sono zoonotici, ovvero si trasmettono tra animali e persone. Da indagini dettagliate è emerso che la SARS-CoV è stata trasmessa dagli zibetti all'uomo e la MERS-CoV dai cammelli all'uomo. Diversi coronavirus noti circolano in animali che non hanno ancora infettato l'uomo.

I coronavirus sono virus di grandi dimensioni, con involucro e ad RNA a filamento positivo. Hanno il genoma più grande tra tutti i virus ad RNA. Il genoma è racchiuso all'interno di un capsido elicoidale formato dalla proteina nucleocapside e ulteriormente circondato da un involucro. Associate all'involucro virale ci sono almeno tre proteine strutturali: la proteina di membrana e la proteina dell'involucro sono coinvolte nella formazione della struttura del virus, mentre la proteina di superficie media l'ingresso del virus nelle cellule ospiti. Tra le proteine strutturali, quella di superficie forma grandi sporgenze, dando ai coronavirus l'aspetto di avere delle corone (da cui il loro nome). Oltre a mediare l'ingresso del virus, la proteina di superficie è un determinante critico della gamma di ospiti infettabili e del tropismo tissutale del virus nonché un importante induttore di risposte immunitarie dell'ospite. (Li, 2016)

I coronavirus di solito colpiscono i mammiferi e gli uccelli, causando una varietà di malattie letali. Di solito, i coronavirus causano malattie diffuse a livello respiratorio, gastrointestinale e del sistema nervoso centrale nell'uomo e in altri animali, minacciando

la salute umana e causando perdite economiche a partire da lievi infezioni delle alte o basse vie respiratorie. (Li, 2016)

I coronavirus sono in grado di adattarsi a nuovi ambienti con relativa facilità attraverso la mutazione e la ricombinazione. (Li, 2016) In quanto tali, possono infettare nuovi ospiti e nuovi tessuti.

Per questo motivo, anche se raramente, alcuni coronavirus che di solito colpiscono solo alcune specie animali possono generare nuovi ceppi che sono in grado di entrare in ospiti umani per poi essere trasmessi tra gli esseri umani. Poiché l'uomo non era stato esposto a tali virus in precedenza e non può essere protetto né dai vaccini esistenti né dall'immunità naturale, queste mutazioni possono portare rapidamente all'insorgenza di malattie e, alla fine, a pandemie. Questo è stato il caso dei precedenti focolai di SARS e MERS.

Cos'è la pandemia-SARS-CoV-2 da coronavirus/COVID-19?

La SARS-CoV-2 è un nuovo ceppo di coronavirus che è stato rilevato per la prima volta nella città di Wuhan, nella provincia di Hubei, nella Repubblica Popolare Cinese - una città con una popolazione di 11 milioni di abitanti. L'epidemia è iniziata come polmonite da agente sconosciuto alla fine di dicembre 2019.

Le analisi filogenetiche effettuate con le sequenze genomiche complete disponibili suggeriscono che i pipistrelli sembrano essere la fonte del virus COVID-19, ma l'ospite (o gli ospiti) intermedio non è stato ancora identificato. (World Health Organization, 2020)

Il 30 gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo scoppio dell'epidemia un'emergenza sanitaria pubblica di rilevanza internazionale. L'OMS ha indicato che il nome provvisorio della malattia che causa l'attuale focolaio fosse malattia respiratoria acuta da 2019-nCoV. Nella sigla 2019-nCoV, "2019" è l'anno in cui il virus è stato individuato per la prima volta, "n" significa "nuovo" e "CoV" corrisponde alla famiglia dei coronavirus.

L'11 febbraio 2020, il Comitato internazionale sulla tassonomia dei virus (ICTV) ha deciso di chiamare il virus come coronavirus 2 causante la sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), e l'OMS ha infine deciso di chiamare la malattia causata da questo virus come **COVID-19** (per la malattia da coronavirus identificata nel **2019**).

A seguito di grandi focolai della malattia in diversi Paesi, con migliaia di morti in tutto il mondo, l'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato che l'epidemia è una pandemia.

Per i dati aggiornati sul numero di casi e decessi confermati, nonché i dati demografici ed epidemiologici sulla pandemia, è possibile consultare la pagina web <https://www.worldometers.info/coronavirus/> e/o la [pagina web](#) sviluppata dal [Center for Systems Science and Engineering della Johns Hopkins University](#).

Il virus sembra essere già mutato già dopo la sua trasmissione originaria dall'ospite animale o dalla fonteserbatoio animale all'uomo, portando ad almeno due ceppi diversi. Le analisi genetiche della popolazione di 103 genomi di SARS-CoV-2 hanno indicato che questi virus si sono evoluti in due tipi principali (designati L e S). Anche se il tipo L (~70%) è più comune del tipo S (~30%), il tipo S è stato trovato essere la versione ancestrale. (Xiaolu Tang, 2020)

Anche se entrambi i tipi hanno un ruolo nell'attuale pandemia, la prevalenza del tipo L suggerisce che sia il più aggressivo. Tuttavia, è importante tenere presente che i virus mutano continuamente e che non tutte le mutazioni sono indicative di un aumento della gravità della malattia o della velocità di trasmissione. Infatti, le differenze tra i due tipi del nuovo coronavirus sono così minime che i ricercatori sono poco intenzionati anche a classificarli come ceppi separati. Dato che più gruppi in tutto il mondo stanno lavorando su un vaccino, conoscere il numero esatto di ceppi (o tipi) del virus è fondamentale perché, per essere efficace, l'eventuale vaccino dovrà mirare a caratteristiche presenti in tutti i

ceppi (o tipi) conosciuti. Fortunatamente, molte delle differenze genetiche identificate è improbabile che influenzino la produzione di proteine, il che significa che non dovrebbero esserci cambiamenti significativi nel modo in cui il virus opera o nei sintomi che provoca. (Technology.org, 2020)

Malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) - Informazioni cliniche

Modalità di trasmissione La trasmissione della SARS-CoV-2 avviene tramite i seguenti meccanismi:

- a. Il più delle volte, diffusione da persona a persona tra i contatti ravvicinati (circa 1,8 metri).
- b. Si ritiene che la diffusione da persona a persona avvenga principalmente attraverso le goccioline respiratorie prodotte quando una persona infetta tossisce o starnutisce, in modo simile a come si diffondono l'influenza e altri agenti patogeni respiratori.
- c. Queste goccioline possono arrivare in bocca, nel naso o negli occhi delle persone che si trovano nelle vicinanze o eventualmente essere inalate nei polmoni.
- d. È possibile che una persona possa contrarre il COVID-19 toccando una superficie o un oggetto su cui è presente il virus e poi toccando la propria bocca, il naso o eventualmente gli occhi, ma non si ritiene che questo sia il modo principale in cui il virus si diffonde. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). È dimostrato che i coronavirus possono rimanere attivi su superfici inanimate per diverse ore o addirittura per giorni. (Kampf G, 2020). Vedere anche il paragrafo "Gestione della pulizia e della disinfezione".
- e. In genere, con la maggior parte dei virus respiratori, si pensa che le persone siano più contagiose quando sono più sintomatiche (le più malate). Con COVID-19, tuttavia, ci sono state segnalazioni di diffusione da un paziente infetto asintomatico ad un contatto ravvicinato. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020) (Rothe, 2020). Studi recenti suggeriscono che i pazienti asintomatici (o presintomatici) possono effettivamente condurre la rapida espansione della malattia (Ruiyun Li, 2020).
- f. Inoltre, i pazienti possono rimanere contagiosi fino a due settimane dopo la scomparsa dei sintomi. Secondo Wölfel e collaboratori, mentre i sintomi sono diminuiti per lo più entro la fine della prima settimana, l'RNA virale è rimasto rilevabile nei tamponi della gola fino alla seconda settimana. I campioni di feci ed espettorato sono rimasti positivi all'RNA per periodi ancora più lunghi, nonostante la completa risoluzione dei sintomi. (Roman Wölfel, 2020)
- g. Sono disponibili informazioni minime su COVID-19 durante la gravidanza. Non è stata identificata trasmissione intrauterina o perinatale. In due studi, che includono un totale di 18 donne in gravidanza con sospetta o confermata polmonite da COVID-19, non c'erano prove di laboratorio della trasmissione del virus al neonato. Tuttavia, sono stati documentati due casi di infezione di neonati. In un caso, la diagnosi è stata fatta al diciassettesimo giorno di vita dopo contatti stretti con la madre e con una bambinaia che erano entrambe infettate dal virus. L'altro caso è stato diagnosticato 36 ore dopo la nascita; la fonte e il momento della trasmissione in quel caso non erano chiari. (McIntosh, 2020) Gran parte delle raccomandazioni che tendono verso l'isolamento sociale per le donne incinte in vari Paesi, come il Regno Unito, sono preventive piuttosto che basate sull'evidenza di un aumento del rischio di danni.

- h. In studi limitati su donne con COVID-19 e un'altra infezione da coronavirus, la sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV), il virus non è stato rilevato nel latte materno; tuttavia non è noto se le madri con COVID-19 possano trasmettere il virus attraverso il latte materno. Il latte materno fornisce protezione contro molte malattie.
- i. Ci sono rare eccezioni in cui l'allattamento al seno o il nutrimento con latte materno tirato non è raccomandato. Il CDC non ha una guida specifica per l'allattamento al seno durante l'infezione con virus simili come la SARS-CoV o la sindrome respiratoria mediorientale (MERS-CoV) entrambi anche coronavirus. In una situazione simile a quella di COVID-19, il CDC raccomanda che una madre con influenza continui ad allattare al seno il suo bambino o a nutrirlo con latte materno tirato, prendendo al contempo le precauzioni necessarie per evitare di diffondere il virus al suo bambino. Dato il basso tasso di trasmissione dei virus respiratori attraverso il latte materno, l'Organizzazione Mondiale della Sanità dichiara attualmente che le madri con COVID-19 possono allattare al seno. (Academy of Breastfeeding Medicine, 2020)

Prevenzione della malattia

Per aiutare a controllare l'ulteriore diffusione del virus, le persone che sono sospettate con malattia conclamata dovrebbero essere isolate da altri pazienti e trattate da operatori sanitari che adottano rigorose precauzioni per il controllo delle infezioni.

Le persone che hanno avuto contatti sociali con individui sintomatici con COVID-19 conclamato dovrebbero essere monitorate in continuo contatto con le unità sanitarie locali.

Le raccomandazioni standard dell'OMS per tutta la popolazione al fine di ridurre l'esposizione e la trasmissione di questa e di altre malattie respiratorie sono le seguenti, che includono comprendenti l'igiene delle mani e delle secrezioni respiratorie e pratiche alimentari sicure:

1. Pulire spesso le mani usando prodotti a base di alcool o con acqua e sapone;
2. Quando si tossisce e si starnutisce, coprire la bocca e il naso con l'interno del gomito piegato o con un fazzoletto - gettare via immediatamente il fazzoletto e lavarsi le mani;
3. Evitare il contatto ravvicinato con chiunque abbia la febbre e la tosse;
4. Se avete febbre, tosse e difficoltà respiratorie, rivolgetevi tempestivamente a un medico e e informatelo dei vostri viaggi recenti;
5. Quando si visitano mercati alimentari in aree che attualmente presentano casi di nuovi coronavirus, evitare il contatto diretto e non protetto con animali vivi e superfici a contatto con gli animali;
6. Si dovrebbe evitare il consumo di prodotti animali crudi o poco cotti. La carne cruda, il latte o le interiora degli animali devono essere maneggiati con cura, per evitare la contaminazione incrociata con alimenti non cotti, secondo le buone pratiche di sicurezza alimentare. (World Health Organization, 2020)

Autoisolamento da parte di persone con sintomi e/o persone che possono essere state in contatto con persone infette

Autoisolamento significa evitare situazioni in cui si potrebbero infettare altre persone. Ciò significa tutte le situazioni in cui si può venire a contatto con gli altri, come ad esempio le aggregazioni sociali, i luoghi di lavoro, le scuole, i centri di assistenza all'infanzia, le università, gli incontri religiosi, le strutture sanitarie e di assistenza agli anziani, le carceri, gli incontri sportivi, i supermercati, i ristoranti, i centri commerciali e tutte le manifestazioni pubbliche. (Ministero della Salute della Nuova Zelanda, 2020)

Test diagnostici per COVID-19 in casi umani sospetti

Attualmente sono disponibili sul mercato o in fase di sviluppo diversi test per la diagnosi di COVID-19 (infezione da SARS-CoV-2). Essi si basano principalmente sulla diagnosi molecolare (tecniche di reazione a catena del complesso della polimerasi, PCR o tecniche di reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa, RT-PCR) che ha come bersaglio diverse parti del genoma virale.

Anche alcuni test sierologici sono in fase di sviluppo, ma attualmente non possono competere in termini di precisione con la diagnosi molecolare, in particolare nella fase iniziale dell'infezione. Ciò è particolarmente vero per i pazienti immunocompromessi e per gli anziani. Questa mancanza di equivalenza è vera anche in termini di prestazioni analitiche.

Per ulteriori dettagli sui test diagnostici e sul ruolo dei farmacisti in questo settore, si veda la guida FIP "COVID-19: Linee guida per i farmacisti e il personale della farmacia" all'indirizzo www.fip.org/coronavirus

Insorgenza della malattia

La SARS-CoV-2 ha un periodo di incubazione da 2 a 14 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi.

Uno studio condotto dai ricercatori della Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health ha fornito una stima di 5,1 giorni come periodo di incubazione mediano della malattia. Questo tempo mediano dall'esposizione all'insorgenza dei sintomi suggerisce che il periodo di quarantena di 14 giorni raccomandato dall'OMS e da altre organizzazioni è ragionevole.

L'analisi suggerisce che circa il 97,5% delle persone che sviluppano sintomi dell'infezione da SARS-CoV-2 lo farà entro 11,5 giorni dall'esposizione. I ricercatori hanno stimato che per ogni 10.000 individui messi in quarantena per 14 giorni, solo circa 101 svilupperebbero i sintomi dopo essere stati rilasciati dalla quarantena. (Lauer SA, 2020)

Sintomi

Per i casi confermati di COVID-19, i disturbi segnalati vanno da persone con pochi o nessun sintomo a persone gravemente malate e morenti. I sintomi possono includere (al momento del ricovero in ospedale) (Nanshan Chen, 2020):

- Febbre (>80% dei pazienti)
- Tosse (>80%)
- Respiro corto (31%)
- Dolore muscolare (11%)

La malattia può anche verificarsi solo con sintomi lievi, tra cui: febbre di basso grado, tosse, malessere, rinorrea, mal di gola, senza segni di avvertimento, come respiro corto o difficoltà respiratorie, aumento delle secrezioni respiratorie (espettorato o emottisi), sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e/o diarrea e senza cambiamenti dello stato mentale (confusione, letargia). (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2020)

I dati preliminari riportano una letalità dell'11% tra i pazienti ospedalizzati. Le complicanze si sono verificate nel 33% dei pazienti, e comprendono: sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (17%), insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria acuta, shock settico e polmonite associata alla ventilazione. (Nanshan Chen, 2020)

I fattori di rischio per la malattia grave non sono ancora chiari, anche se i pazienti più anziani o i pazienti con comorbidità pre-esistenti (diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari, cancro) possono essere a più alto rischio. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte. (World Health Organization, 2020)

La malattia nei bambini sembra essere relativamente rara e lieve, con circa il 2,4% del totale dei casi segnalati tra gli individui di età inferiore ai 19 anni. Una percentuale molto piccola tra le persone di età inferiore ai 19 anni ha sviluppato una malattia grave (2,5%) o critica (0,2%). (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2020)

COVID-19: Linee guida per il trattamento e aggiornamenti della ricerca

Medicinali per il trattamento clinico

Attualmente non esiste un farmaco o un vaccino specifico per COVID-19 e nessun farmaco o vaccino è stato completamente testato in termini di sicurezza ed efficacia.

Attualmente, la terapia impiegata principalmente è quella antivirale, così come il trattamento sintomatico e di supporto in base alle condizioni cliniche del paziente. I trattamenti di supporto includono l'ossigenoterapia, l'idratazione, il controllo della febbre/del dolore e gli antibiotici in presenza di coinfezione batterica.

Secondo il piano di diagnosi e di trattamento raccomandato dalle autorità sanitarie cinesi, i farmaci antivirali che possono essere testati per il trattamento includono principalmente α -Interferone (terapia inalatoria con aerosol), lopinavir/ritonavir, ribavirina, cloroquina fosfato, umifenovir e altri. Le autorità hanno suggerito un'ulteriore valutazione dell'efficacia nella pratica clinica dei farmaci sperimentali attualmente raccomandati.

Per quanto riguarda l'immunoterapia, per i pazienti con malattia polmonare estesa e grave, e con gli esami di laboratorio che confermano elevati livelli di IL-6, si può provare il tocilizumab. Non è raccomandato l'uso di tre o più farmaci antivirali contemporaneamente. E le relative linee guida per la diagnosi e il trattamento sottolineano la necessità di evitare l'utilizzo alla cieca o irragionevole di farmaci antibatterici o glucocorticoidi. (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020)

Nel report sul primo caso di paziente affetto da COVID-19 negli Stati Uniti pubblicato su NEJM, i sintomi del paziente sono migliorati significativamente dopo aver ricevuto Remdesivir. (Michelle L. Holshue, 2020)

In uno studio del team del Professor Li Lan-juan, sono stati confrontati gli effetti antivirali della tripla combinazione (umifenovir + interferone ricombinante α -2b + lopinavir/ritonavir) e della doppia combinazione (interferone ricombinante α -2b + lopinavir/ritonavir). I risultati dello studio hanno mostrato che la tripla combinazione che include umifenovir può ridurre significativamente il tempo di negativizzazione del virus respiratorio e il tempo medio di ospedalizzazione. (Wei Runan, 2020)

Inoltre, il Professor Li Lan-juan ed il team di XU Kai-jun hanno valutato l'effetto di basse e medie dosi di glucocorticoidi sulla clearance del virus. I risultati dello studio hanno dimostrato che le basse e medie dosi di glucocorticoidi non hanno ridotto significativamente il tempo di negativizzazione del virus respiratorio e il tempo mediano per migliorare l'imaging polmonare. Nessun beneficio significativo è stato osservato quando la valutazione è stata limitata ai pazienti con COVID-19. (Ni Qin, 2020)

In sintesi, la maggior parte degli studi correlati attualmente pubblicati si concentra sull'indagine epidemiologica di COVID-19 o sull'analisi delle caratteristiche cliniche. Ci sono ancora pochi studi che valutano l'efficacia/la sicurezza dei farmaci, e gli studi correlati sono ancora in fase di ricerca clinica. Quando si utilizzano i suddetti possibili farmaci per il trattamento di COVID-19, è necessario formulare attentamente la posologia e monitorare

attentamente la sicurezza e l'efficacia del farmaco per evitare reazioni avverse o interazioni con altri farmaci.

Per i casi lievi nella popolazione, si consiglia ai pazienti di rimanere a casa in isolamento, ad eccezione dei pazienti che possono essere a più alto rischio di sviluppare forme gravi della malattia, comprendenti gli adulti più anziani (>65 anni in alcuni Paesi, >70 in altri), le persone con malattie pre-esistenti (come malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie come la BPCO o il cancro) e i pazienti con immunità compromessa (congenita o acquisita).

Il controllo dei sintomi può comportare l'uso di antipiretici e/o antinfiammatori per febbre e dolore lieve. La sicurezza dell'uso di ibuprofene nei pazienti affetti da COVID-19 è stata messa in dubbio da un articolo di opinione pubblicato da The Lancet che suggerisce che i pazienti in trattamento con farmaci che aumentano l'espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) possono essere a maggior rischio di infezione e/o di grave malattia da COVID-19. (Lei Fang, 2020) In un altro articolo ACE2 ha dimostrato di mediare l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule (Markus Hoffmann, 2020). Tuttavia, le prove contro l'uso di ibuprofene nei pazienti affetti da COVID-19 non sono abbastanza solide per escluderlo. Nella pratica clinica generale, l'ibuprofene ha un'efficacia consolidata nel controllo dei sintomi per cui è indicato, sia nelle malattie infettive lievi che in quelle gravi. Attualmente non vi sono prove conclusive per stabilire un'associazione diretta tra l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (incluso l'ibuprofene) e l'aumento del rischio di infezione o di gravità della malattia. (European Medicines Agency, 2020) Tuttavia, altri farmaci come il paracetamolo/acetaminofene possono essere presi in considerazione per il controllo della febbre nei pazienti affetti da COVID-19, se necessario.

Allo stesso modo, non ci sono prove a sostegno dell'affermazione che il trattamento con ACE inibitori (ACEi) o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) possa predisporre gli individui ad esiti negativi in caso di infezione da COVID-19. Diverse società scientifiche e di professionisti hanno affermato che i pazienti dovrebbero continuare il trattamento con ACEi e ARB, a meno che non venga loro specificamente consigliato di interrompere il trattamento dal loro staff medico. (British Cardiovascular Society and British Society for Heart Failure, 2020)

I corticosteroidi normalmente non sono consigliati per la polmonite virale o la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e dovrebbero essere evitati a causa del potenziale di prolungare la replicazione virale come osservato nei pazienti MERS-CoV, a meno che non siano indicati per altri motivi (ad esempio, esacerbazione della BPCO, shock settico refrattario secondo le linee guida della Surviving Sepsis Campaign). (Centers for Disease Control and Prevention, 2020) (Russell CD, 2020)

Per i pazienti con un progressivo deterioramento degli indicatori di ossigenazione, una rapida progressione radiologica e un'eccessiva attivazione della risposta infiammatoria dell'organismo, considerare l'utilizzo di glucocorticoidi per un breve periodo di tempo (3-5 giorni). La dose raccomandata di metilprednisolone non deve superare 1 -2mg /kg/giorno.

Per una spiegazione delle diverse opzioni terapeutiche, nonché per una guida per il trattamento di popolazioni speciali (pazienti in gravidanza, neonati, bambini e giovani) e per il supporto nutrizionale, si veda il documento guida (in inglese o in cinese) preparato dalla Chinese Pharmaceutical Association, disponibile anche sulla pagina web dedicata della FIP. (Chinese Pharmaceutical Association, 2020) (Chinese Pharmaceutical Association, 2020), così come la tabella elaborata dalla CPA nell'allegato 1.

Ulteriori informazioni a livello nazionale provenienti dai Paesi europei sono disponibili sul sito web della European Association of Hospital Pharmacists. L'American Society of Health-System Pharmacists ha prodotto anche una completa "Valutazione delle prove per i trattamenti riguardanti COVID-19", disponibile qui.

Terapia con plasma di pazienti guariti

Per i pazienti COVID-19 con progressione rapida dell'infezione, malattia grave e critica, si può provare la terapia con plasma di pazienti guariti (CPT) (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020). La CPT utilizza una certa quantità di anticorpi specifici per il virus presenti nel plasma dei soggetti guariti per consentire al paziente che riceve l'infusione di ottenere l'immunità passiva e rimuovere gli agenti patogeni dalla circolazione sanguigna. Questo metodo è stato utilizzato con successo nel trattamento della SARS e dell'influenza H1N1, ed è un trattamento efficace (Chen L, 2020).

L'uso del trattamento CPT può seguire i seguenti principi (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020):

In linea di principio, il decorso della malattia non supera le tre settimane. Inoltre, il paziente dovrebbe avere un test virale positivo o una viremia certificati da esperti clinici.

Pazienti con malattia grave con rapida progressione, o pazienti in stadio precoce gravemente malati, o pazienti valutati in modo esaustivo da esperti clinici come richiedenti una terapia plasmatica. La dose di infusione viene determinata in base alla situazione clinica e al peso del paziente, di solito è di 200-500 ml (4-5 ml/kg).

Prima, durante e dopo l'infusione, devono essere raccolti dati dettagliati ed effettuate osservazioni cliniche per valutare gli effetti avversi dell'infusione di plasma. I principali tipi di reazioni trasfusionali avverse comprendono il sovraccarico circolatorio correlato alla trasfusione, la lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione, la dispnea correlata alla trasfusione, le reazioni allergiche, le reazioni ipotensive associate alla trasfusione, le reazioni febbrili non emolitiche, le reazioni emolitiche acute da trasfusione, e la reazione emolitica ritardata da trasfusione, la reazione infettiva da trasfusione, altre/non conosciute, ecc.

Progressi nello sviluppo di vaccini per il trattamento di COVID-19

Poiché il processo di sviluppo del vaccino prevede procedure come l'isolamento e la selezione del ceppo virale, esperimenti in vitro, esperimenti sugli animali, studi clinici e approvazioni burocratiche, ci vuole molto tempo. Attualmente, sono stati trovati alcuni siti di riconoscimento per la SARS-CoV-2 che possono essere utilizzati per lo sviluppo del vaccino (Ahmed SF, 2020) (Ramaiah A, 2020).

Il Ministero della Scienza e della Tecnologia della Repubblica Popolare Cinese ha organizzato centri specifici nazionali per effettuare ricerche congiunte, e ha predisposto cinque percorsi tecnici in parallelo, tra cui vaccini inattivati, vaccini ricombinanti geneticamente modificati, vaccini vettoriali di adenovirus, vaccini contro l'acido nucleico (vaccino mRNA e vaccino contro il DNA), e vaccini ottenuti da vettori virali attenuati dell'influenza.

Alcuni vaccini sono entrati nella fase di ricerca negli animali da esperimento relativa a sicurezza ed efficacia. Si prevede che entro aprile 2020, secondo le leggi e i regolamenti nazionali in materia, alcuni vaccini entreranno nella ricerca clinica o nell'uso d'emergenza. (Sun C, 2020)

Progressi delle sperimentazioni cliniche per il trattamento di COVID-19

Attualmente sono in corso progetti di ricerca clinica su nuovi farmaci per la polmonite da coronavirus. Alla data del 28 marzo 2020, alle 9 del mattino, sono stati recuperati dal Registro cinese degli studi clinici un totale di 436 studi clinici, e un totale di 181 studi clinici che coinvolgono il trattamento farmacologico, di cui 107 studi controllati randomizzati, 4 studi real-world e 70 studi controllati non randomizzati.

Dei 181 studi, 176 sono stati avviati da istituti di ricerca cinesi, distribuiti principalmente a Hubei (43), Shanghai (25), Pechino (20), Zhejiang (20) e Guangdong (19). Gli altri cinque studi sono stati avviati da altri Paesi.

I farmaci coinvolti negli studi clinici comprendono principalmente interventi di medicina tradizionale cinese (MTC) (64 tipologie), farmaci antivirali (40 tipologie), farmaci per immunoterapia (28 tipologie, come Interferone, Timosina, Immunoglobulina, inibitori del PD1, ecc.), farmaci antimalarici (21 tipologie, come cloroquina, idrossicloroquina, cloroquina fosfato), glucocorticoidi (6 tipologie), e altri farmaci (22 tipologie, come vitamina C, vitamina D, iniezione di polimiociti, solfato di zinco, acetilcisteina, etc.).

La maggior parte degli studi clinici di farmaci antivirali è costituita da farmaci anti-HIV (14 tipologie, come lopinavir/ritonavir, darunavir/cobistastato, azivudina), seguiti da farmaci anti-influenzali (13 tipologie, come umifenovir, fapilavir), e cinque studi clinici di remdesivir, che sono considerati potenzialmente efficaci contro COVID-19.

Bibliografia

- Accademia di Medicina dell'Allattamento al seno. (2020, 10 marzo). *Dichiarazione ABM sul Coronavirus 2019 (COVID-19)*. Recuperato da <https://www.bfmed.org/abm-statement-coronavirus>
- Ahmed SF, Q. A. (2020). Identificazione preliminare dei potenziali bersagli vaccinali per il coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2) sulla base degli studi immunologici SARS-CoV. *Virus*. Recuperato da <https://doi.org/10.3390/v12030254>
- British Cardiovascular Society e British Society for Heart Failure. (2020, 16 marzo). *Trattamento dei pazienti con ACEi o ARB in relazione al COVID-19*. Recuperato da https://www.britishcardiosocietysociety.org/news/ACEi-or-ARB-and-COVID-19#.Xm_GR8MqGdQ.whatsapp
- Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. (2020, 4 marzo). *Come si diffonde COVID-19*. Recuperato il 1° febbraio 2020 dal CDC - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/transmission.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Ftransmission.html
- Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. (2020, 7 marzo). *Guida clinica provvisoria per la gestione dei pazienti con malattia coronavirus confermata (COVID-19)*. Recuperato da <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. (2020, 13 marzo). *Linee guida provvisorie per la raccolta, la manipolazione e il test di campioni clinici di persone per la malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19)*. Recuperati da <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- Chen L, X. J. (2020, 27 febbraio). Il plasma convalescente come potenziale terapia per COVID-19 [J]. *Lancetta Infettare Dis*. Recuperato da [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
- Associazione Farmaceutica Cinese. (2020). *Infezione da Coronavirus SARS-CoV-2: Consenso degli esperti sulle strategie di guida e prevenzione per i farmacisti ospedalieri e la forza lavoro della farmacia (2a edizione)*. Pechino: Associazione Farmaceutica Cinese.
- Agenzia europea per i medicinali. (2020, 18 marzo). *L'EMA fornisce consulenza sull'uso di antinfiammatori non steroidei per COVID-19 (comunicato stampa)*. Recuperato da <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
- Kampf G, T. D. (2020). Persistenza di coronavirus su superfici inanimate e sua inattivazione con agenti biocidi. *J Hosp Infect*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- Lauer SA, G. K. (2020, 10 marzo). Il periodo di incubazione della malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19) da casi confermati segnalati pubblicamente: Stima e applicazione. *Ann Intern Med*. Recuperato da <https://annals.org/aim/fullarticle/2762808/incubation-period-coronavirus-disease-2019-covid-19-from-publicly-reported>
- Lei Fang, G. K. (2020, 11 marzo). I pazienti con ipertensione e diabete mellito sono a maggior rischio di infezione da COVID-19? *La Lancetta*. Recuperato il 15 marzo 2020, da <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930116-8>
- Li, F. (2016, 29 settembre). Struttura, funzione ed evoluzione delle proteine del Coronavirus Spike. *Revisione annuale di Virologia*, 3(1), 237-261. doi:10.1146/annurev-virologia-110615-042301
- Markus Hoffmann, H. K.-W. (2020, 6 aprile). L'ingresso della cellula SARS-CoV-2 dipende da ACE2 e TMPRSS2 ed è bloccato da un inibitore della proteasi clinicamente provato. Recuperato da <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- McIntosh, K. (2020, 13 marzo). *Malattia coronavirus 2019 (COVID-19) - Situazione particolare: Donne incinte*. (M. S. Hirsch, Editore) Recuperato da UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19?search=covid%2019source=search_resultselectedTitle=1~18&usage_type=default&display_rank=1#H2133052422
- Michelle L. Holshue, M. C.-C. (2020, 31 gennaio). Primo caso del 2019 di Novel Coronavirus negli Stati Uniti. *New England Journal of Medicine*, NA. doi:DOI: 10.1056/NEJMoa2001191

Ministero della Salute della Nuova Zelanda. (2020, 14 marzo). *Consigli aggiornati per i professionisti della salute: Nuovo Coronavirus (COVID-19)*. Recuperato da <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/updated-advice-for-health-professionals-14mar20-v3.pdf>

Nanshan Chen, M. Z. (2020). Caratteristiche epidemiologiche e cliniche di 99 casi di polmonite da coronavirus del 2019 a Wuhan, Cina: uno studio descrittivo. *La Lancetta*, NA. Recuperato il 4 febbraio 2020, da [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/testo completo](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/testo completo)

Commissione Sanitaria Nazionale della Repubblica Popolare Cinese. (2020, marzo 03). *Nuovo piano di diagnosi e trattamento della polmonite da coronavirus(COVID-19) (guida provvisoria V7)[EB/OL]*. Recuperato da <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>

Commissione Sanitaria Nazionale della Repubblica Popolare Cinese. (2020, 04 marzo). La linea guida clinica della terapia plasmatica di convalescenza (versione di prova 2) [EB/OL]. Recuperato da <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>

Ni Qin, D. C. (2020, marzo 02). Studio retrospettivo di glucocorticoidi a bassa-moderata dose di glucocorticoidi sulla clearance virale in pazienti con nuova polmonite da coronavirus[J/OL]. *Giornale cinese delle malattie infettive cliniche*. Recuperato da <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183306.htm>

Ramaiah A, A. V. (2020). Insights into Cross-specie Evolution of Novel Human Coronavirus 2019-nCoV e Defining Immune Determinants for Vaccine Development[D]. *bioRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.01.29.925867>

Roman Wölfel, V. M. (2020, 8 marzo). Presentazione clinica e valutazione virologica di casi ospedalizzati di malattia coronavirus 2019 in un cluster di trasmissione associato al viaggio. *medRxiv*. Recuperato da <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20030502v1.full.pdf>

Rothe, C. (2020, 30 gennaio). *Trasmissione dell'infezione 2019-nCoV da un contatto asintomatico in Germania*. Recuperato dal New England Journal of Medicine - Corrispondenza: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001468>

Ruiyun Li, S. P. (2020, 16 marzo). Un'infezione non documentata e sostanziale facilita la rapida diffusione di un nuovo coronavirus (SARS-CoV2). *Scienza*. doi:10.1126/scienza.abb3221

Russell CD, M. J. (2020, 6 febbraio). Le prove cliniche non supportano il trattamento con corticosteroidi per la lesione polmonare da 2019-nCoV. *The Lancet*, 395(10223), 473-475. Recuperato da [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30317-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30317-2/fulltext)

Sole C, H. Q. (2020, 8 marzo). Esplorazione di misure preventive per COVID-19 sulla base dei vaccini virali esistenti [J/OL]. *Shandong Science*, 02, 1-18. Recuperato da <http://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1188.N.20200303.1027.002.html>

Technology.org. (2020, 9 marzo). *Il Coronavirus è già mutato in due diversi tipi, secondo i ricercatori*. Recuperato il 13 marzo 2020, da <https://www.technology.org/2020/03/09/the-coronavirus-has-already-mutated-into-two-different-types-researchers-find/>

Wei Runan, Z. N. (2020, 28 febbraio). La terapia antivirale precoce di abidor combinata con lopinavir/ritonavir e interferone ricombinante α -2b in pazienti con una nuova polmonite da coronavirus nello Zhejiang: uno studio multicentrico e prospettico [J/OL]. *Giornale cinese delle malattie infettive cliniche*. Recuperato da <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182773.htm>.

Organizzazione Mondiale della Sanità. (2020, marzo). *Consigli per il pubblico sul Coronavirus (COVID-19)*. Recuperato da <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

Organizzazione Mondiale della Sanità. (2020, 20 gennaio). *Assistenza domiciliare per pazienti con sospetta infezione da nuovo coronavirus (nCoV) che presentano sintomi lievi e gestione dei contatti*. Recuperato da [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infezione-presente-con-sintomi-lievi-e-gestione-dei-contatti](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infezione-presente-con-sintomi-lievi-e-gestione-dei-contatti)

Organizzazione Mondiale della Sanità. (2020, 9 marzo). *Domande e risposte sui coronavirus*. Recuperato da <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>

Organizzazione Mondiale della Sanità. (2020). *Rapporto della missione congiunta OMS-Cina sulla malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19)*. Recuperato da <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

Xiaolu Tang, C. W. (2020, 3 marzo). Sull'origine e sulla continua evoluzione della SARS-CoV-2. *National Science Review*. doi:<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>

ALLEGATO 1: Elenco dei principali medicinali per il trattamento di COVID-19

Questo elenco è stato compilato dall'Associazione Farmaceutica Cinese, ad eccezione del paracetamolo, che è stato aggiunto dalla FIP. Per le motivazioni e i riferimenti di supporto per ogni opzione terapeutica, consultare il documento originale (in inglese), disponibile sulla pagina web dedicata della FIP. (Associazione Farmaceutica Cinese, 2020) Nota: Questo elenco è solo di riferimento, l'istituto medico può effettuare adeguamenti in base alle loro condizioni specifiche.

Tipo di trattamento	Nome della droga	Modulo di dosaggio e specifiche
Trattamento antivirale	Interferone umano ricombinante	Iniezione di interferone umano ricombinante α -2a: 3 milioni di UI, 5 milioni di UI; Iniezione di interferone umano ricombinante α -2b; Iniezione di interferone umano ricombinante α -2b (P.putida): 3 milioni di UI, 5 milioni di UI
	Lopinavir/ritonavir	Capsula: lopinavir 200mg, ritonavir 50mg
	Ribavirin	Iniezione: 1ml: 0.1g
Agenti antimicrobici	Secondo la lista dei farmaci esistente dell'istituto medico	
Trattamento antipiretico e analgesico	Ibuprofene	Compressa, granuli: 0.1g, 0.2g ; Capsula: 0,2g ; Rilascio lento (compressa, capsula): 0,3g; Sospensione: 60ml:1.2g, 100ml:2g
	Paracetamolo / acetaminofene	Fino a 4 g al giorno
	Secondo la lista di farmaci esistente della vostra istituzione medica	
Corticosteroidi (<i>quando strettamente necessario, come da valutazione medica dei singoli pazienti, per lo più in ambiente ospedaliero</i>)	Metilprednisolone	Tavoletta: 4mg (Sodio succinato) polvere sterile per iniezione: 40mg, 500mg
Preparati microecologici intestinali	Secondo la lista di farmaci esistente della vostra istituzione medica	
Altri trattamenti gastrointestinali	Secondo la lista di farmaci esistente della vostra istituzione medica	
Trattamento antitussivo	Secondo la lista di farmaci esistente della vostra istituzione medica	
Trattamento di rimozione dell'espettorato	Secondo la lista di farmaci esistente della vostra istituzione medica	
Trattamento antiasmatico	Secondo la lista dei farmaci esistente dell'istituto medico	
Farmaci di brevetto cinese	Huoxiangzhengqi	Capsula morbida: 0,45g; Pillola gocciolante: 2,6g/sacco Pillole concentrate: 8 gocce di pillole equivalgono a 3g di fette di erbe Tintura : 10ml; Soluzione orale: 10ml
	Jinhua Qinggan	Granuli: 5g (equivalente a 17,3g di fette di erbe)
	LianhuaQingwen	Capsula: 0,35g; Granuli: 6g/sacco
	ShufengJiedu	Capsula: 0.52g
	Fangfengtongsheng	Pillole concentrate: 8 pillole equivalenti a 6 g di fette di erbe;

		Pillola innaffiata: 6g/sacco Granuli: 3g/sacco
	Xiyanping	Iniezione: 2ml:50mg,5ml:125mg
	Xuebijing	Iniezione: 10ml
	Shenfu	Iniezione: 10ml
	Shengmai	Iniezione: 10ml, 20ml

Validità

Questo documento è stato inizialmente preparato sulla base di prove comunemente accettate a partire dal 5 febbraio 2020. È stato aggiornato per quanto riguarda la nomenclatura del virus e della malattia il 12 febbraio 2020, e aggiornato nuovamente il 26 marzo 2020 secondo le nuove prove disponibili.

Disclaimer

Questo documento si basa sulle prove disponibili e sulle raccomandazioni di organizzazioni rispettabili come l'Organizzazione Mondiale della Sanità, gli Stati Uniti e i Centri europei per il controllo e la prevenzione delle malattie e altri, come citato al momento della pubblicazione. Le conoscenze disponibili su COVID-19 stanno cambiando rapidamente e tali raccomandazioni possono cambiare di conseguenza. Sebbene FIP si sforzerà di mantenere aggiornate queste linee guida, raccomandiamo di consultare i siti web di queste organizzazioni ed ogni nuova prova disponibile per gli aggiornamenti più recenti.

Riconoscimenti

FIP riconosce la task force internazionale che ha prodotto questo documento:

Sedia: **Jane Dawson**, FPS - FIP Sezione Farmacia militare e di emergenza, Nuova Zelanda

Marwan Akel, Università Internazionale Libanese, Libano

Julien Fonsart, Presidente della Sezione di Biologia Clinica della FIP, Francia

Scarlett Pong, Società farmaceutica di Hong Kong

Eduardo Savio, Associazione uruguaiana di chimica e farmacia, Uruguay

Lars-Åke Söderlund, Presidente della Sezione Farmacia Comunitaria della FIP, Svezia

Gonçalo Sousa Pinto, Responsabile FIP per lo sviluppo e la trasformazione della pratica

Jacqueline Surugue, Vicepresidente della FIP, Farmacista dell'ospedale, Francia

Zhao Rongsheng, Terzo Ospedale dell'Università di Pechino, Dipartimento di Farmacia; Vice Presidente del Comitato della Farmacia dell'Ospedale dell'Associazione Farmaceutica Cinese; Vice Presidente del Comitato della Farmacia basata sulle prove dell'Associazione Farmaceutica Cinese, Cina.

“Questo documento è stato tradotto dall’inglese da parte della Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera – Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia dell’Università degli Studi di Siena. In caso di divergenze fra i due testi, farà fede il documento originale FIP in Inglese. I diritti d'autore rimangono della FIP.

Tradotto da: Omar Guidi, Janette Monzillo, Giusy Sinigaglia (specializzandi), con la supervisione del prof. Valter Travagli (direttore SSFO)."



Federazione Farmaceutica Internazionale (FIP)
Andries Bickerweg 52517 JP The HagueThe NetherlandsTel.
.: +31-70-3021970Fax
: +31-70-3021999
Email: fip@fip.org
www.fip.org/coronavirus

Aggiornato il 26 marzo 2020

