



FNOMCeO

Federazione Nazionale degli Ordini
dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

Reuma-Covid Community: linee terapeutiche nelle varie fasi di malattia COVID-19

A cura di:

Prof. Gianfranco Ferraccioli, Prof. Giovanni Lapadula, Dr. Fabrizio Cantini, Dr. Maurizio Benucci

Si ringraziano 111 Specialisti in Reumatologia, Immunologia Clinica, Malattie Infettive, Medicina Interna, che hanno partecipato alla definizione del documento.

INDICE

Introduzione

Ferraccioli G, Lapadula G..... p. 1

1. FANS-Acido acetilsalicilico: quando e perché

Ferraccioli G, Gremese E.....p. 4

2. Monoclonali: quando e perché

Alivernini S, Ferraccioli G, Lapadula G.....p. 8

3. EBPM – Eparine basso peso molecolare: quando e perché

Grattagliano I, Rossi A, Lora Aprile P, Medea G, Cricelli C.....p. 10

4. Antivirali: quando e perché

Goletti D, Nicastrì E.....p. 12

5. Colchicina ed anti-IL1: quando e perché

Picchianti Diamanti A, Laganà B, Tavoni A.....p. 15

6. Steroidi: quando e perché

Marotto D, Bazzichi L, Sarzi Puttini P.....p. 19

7. Anti JAK - Inibitori delle Janus kinasi: quando e perché

Cantini F, Birra D, Moscato P.....p. 25

8. Anti-IL6: quando e perché

Benucci M, Damiani A, Bartoli F, Fiori G, Li Gobbi F, Gremese E.....p. 28

9. Long-COVID: cosa fare e cosa proporre

Ferraccioli G, Lapadula G.....p. 31

Elenco Autorip. 32

Introduzione

Ferraccioli G, Lapadula G

La pandemia da SARS-CoV-2 ha colpito oltre 140 milioni di persone nel mondo, causando ad oggi 3.000.000 di morti. Si tratta, dunque, di una infezione che porta a morte il 2.14% dei soggetti infettati. Elaborazioni statistiche del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) negli Stati Uniti – pesantemente colpiti dalla pandemia, come l'Europa – hanno documentato che il tasso di ospedalizzazione è del 4.6/100.000 contagiati. In Italia il 16% degli ospedalizzati deve ricorrere alla terapia intensiva per malattia severa (polmonite, spesso bilaterale, con insufficienza respiratoria progressiva con ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*) (2).

Nell'attesa che la vaccinazione di massa consenta di evitare la malattia sintomatica e l'accesso all'ospedale, l'assistenza ai contagiati sintomatici viene portata a domicilio, con terapie sintomatiche, ed eventualmente in ospedale con terapia sintomatica, ossigenoterapia e terapia di supporto per limitare la progressione dell'infezione polmonare. In alcuni rari casi, in pochi giorni se non in poche ore, il quadro può esplodere rapidamente e, in questi casi, l'accesso all'ospedale è immediato. Come in tutte le malattie, la comprensione delle varie fasi della stessa aiuta a meglio comprendere come impostare le terapie più corrette.

Fasi della malattia (Figura 1). È ormai definito che si possono riconoscere almeno tre fasi dell'infezione da SARS-CoV-2 dal punto di vista biologico-clinico.

La **1^a fase** è quella dell'infezione delle alte vie respiratorie, poi delle basse vie respiratorie e della replicazione virale più marcata. I meccanismi che consentono al virus SARS-CoV-2 di penetrare negli pneumociti di tipo 2 (AT2), mediante il recettore ACE2 e l'attivazione di TMPRSS2 (serinproteasi transmembrana serin proteasi 2), e successivamente nelle altre cellule (endoteliali, macrofagi, etc.) sono stati oggetto di molteplici pubblicazioni (3,4). Molto importante è stato lo studio del periodo di replicazione in pazienti asintomatici rimasti asintomatici (PA) e in pazienti asintomatici divenuti poi sintomatici (PAdS); questo studio ha dimostrato che la durata del periodo replicativo è di 7-8 giorni (CI: 5-16 giorni) (5).

La **2^a fase** è quella in cui inizia la risposta infiammatoria, prevalentemente a livello polmonare alveolo-capillare, scatenata dall'attivazione dei polimorfonucleati (PMN), importanti nella fase iniziale e nel mantenimento della flogosi innata, (6) e dei monociti richiamati a livello alveolare dalle chemochine ivi liberate. In questa fase può avvenire la *clearance* dell'agente infettivo (che può albergare oltre che negli pneumociti di tipo 2, anche nei macrofagi alveolari) (7), oppure prendere il sopravvento la cascata citochinica che porta all'ARDS (8, 9).

La malattia può evolvere in una **3^a fase**, nella quale l'insufficienza respiratoria severa e critica richiede la ventilazione meccanica. Se la terapia della 3^a fase ha ormai acquisito un algoritmo terapeutico riconosciuto (NIH ha stilato le proprie raccomandazioni sulla base di precise evidenze) (10), la 1^a e la 2^a fase non sono oggi altrettanto ben definite.

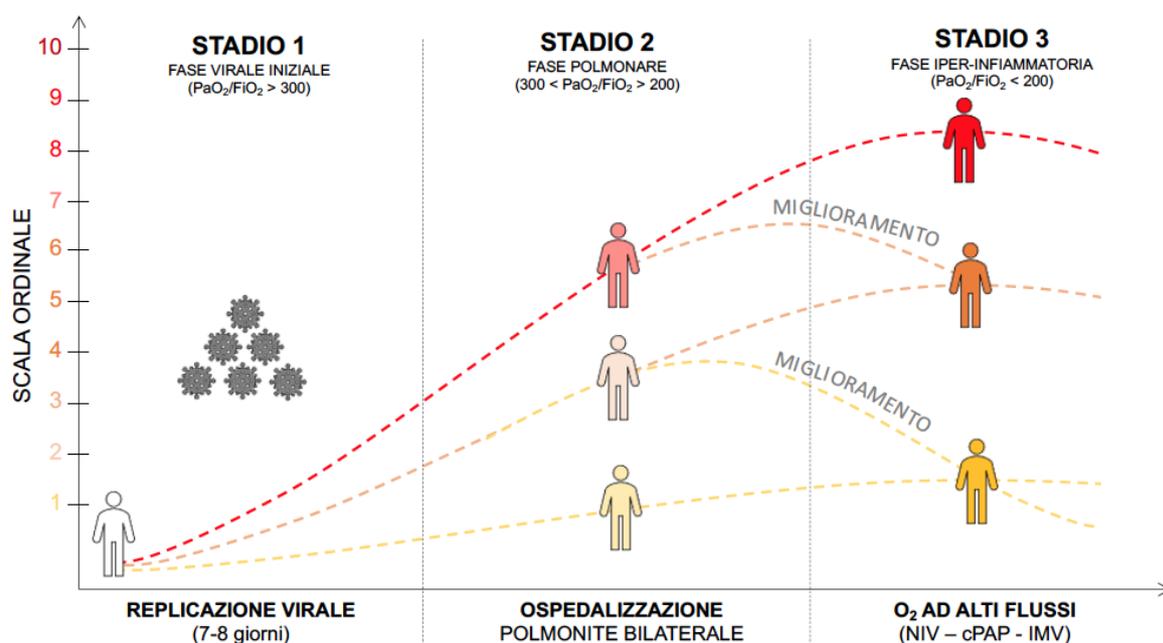
In uno studio su una coorte molto ampia di pazienti (1.484 pazienti ospedalizzati a New York, confrontati con una coorte di pazienti con polmonite non-COVID e riconfermati su una coorte indipendente), emerge che i livelli di molte citochine, in particolare di IL6, TNF e IL8, correlano con l'*outcome* più severo e la mortalità, suggerendo uno stretto *link* tra severità della risposta infiammatoria e decorso della malattia (11). È acclarato che l'infezione da SARS-CoV-2 stimola una cascata infiammatoria JAK-STAT dipendente che coinvolge AT2, macrofagi, cellule endoteliali,

cellule *natural killer*, linfociti, e la severità dell'inflammatione determina l'evoluzione della malattia (12).

Scopo del presente documento è quello di focalizzare l'attenzione sulle terapie che vengono applicate ai pazienti con Malattia Reumatica che presentino una infezione da SARS-CoV-2, al fine di trasmettere le conoscenze degli autori sui farmaci antinfiammatori e sulle loro applicazioni sulla base delle evidenze in letteratura, ritenendo che le linee terapeutiche adottate per i pazienti con Malattia Reumatica dovrebbero essere estese ai pazienti sintomatici affetti da SARS-CoV-2.

Infatti, nella cura dell'infezione da SARS-CoV-2, in assenza di farmaci antivirali specifici, molto spesso ci si deve affidare alle terapie antinfiammatorie con target molecolari e cellulari per risolvere quadri clinici. La mortalità è così elevata che definire i target terapeutici più corretti nelle varie fasi della malattia appare utile ed opportuno.

Figura 1. Fasi della malattia



Note bibliografiche

1. Garg S, Kim L, Whitaker et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory confirmed Coronavirus disease 2019-Covid-Net 14 States –March 1-30, 2020- CDC-Morbidity and Mortality Weekly Report.
2. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the covid-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. JAMA 2020, 323:1545-46.
3. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003, 426: 450-454.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020,181:271-280.
5. Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. International Journal of Infectious Diseases 2020, 96: 288-290.
6. Agra Cavalcante-Silva LH, Madruga Carvalho DC, de Almeida Lima E, et al. Neutrophils and COVID-19:

The road so far. *International Immunopharmacology* 2021, 90: 107233.

7. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature* 2021; 590:635-641.

8. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 -Lessons from arthritis and cell therapy in cancer patients point to therapy for severe disease. *Science* 2020, 368:473-74.

9. Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S, et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. *Europ.J.Clin.Invest.* 2020;50:e13342. 10. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 3/25/2021.

11. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020, 26:1636-1643.

12. Satarker S, Tom AA, Shaji RA et al. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in COVID-19 Therapy. *Postgrad.Med.* 2020;1-19.

1. FANS-Acido acetilsalicilico: quando e perché

Ferraccioli G, Gremese E

L'infezione da SARS-CoV-2 nella fase della replicazione virale può indurre sintomi infiammatori (febbre, mialgie, faringodinia, ipogeusia, anosmia, epigastralgie, etc.) legati alla penetrazione del virus all'interno delle cellule epiteliali delle vie respiratorie e del tratto gastroenterico. In questa fase il paziente può avere una sintomatologia limitata a questi sintomi trattabili a domicilio, ed in assenza di insufficienza respiratoria ($SpO_2 > 92\%$) può rimanere a domicilio. Questa sintomatologia viene normalmente alleviata con l'uso di farmaci sintomatici, ossia farmaci analgesici e antinfiammatori (FANS), e le linee suggerite da SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), in collaborazione con SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), indicano nei farmaci antinfiammatori (inclusi acido acetilsalicilico ed ibuprofene) e nel paracetamolo le molecole più adatte.

L'acido acetilsalicilico (ASA) può essere il farmaco di prima scelta, in assenza di esplicite controindicazioni – quali ulcera peptica, rischio di sanguinamento del tratto gastroenterico o del sistema nervoso centrale –, per vari motivi:

1. ASA è associato a ridotta mortalità e minor rischio di ARDS in pazienti critici non-COVID (1, 2);
2. una recente meta-analisi dimostra che non vi è associazione tra uso di ASA e mortalità in pazienti COVID, per cui non rappresenta certamente un rischio (3);
3. studi retrospettivi in pazienti in terapia con ASA indicano che in pazienti con comorbidità vi era un minor rischio di progressione della malattia COVID (4, 5);
4. Infine, sono soprattutto le basi biologiche della malattia che fanno pensare ad un suo uso motivato e razionale.

Un recentissimo studio canadese (in pubblicazione) dimostra che il polmone di pazienti che richiedono ventilazione meccanica, confrontato con soggetti di controllo, presenta una vera tempesta lipidica con incremento sia di mediatori eicosanoidi pro-infiammatori (trombossano TXB_2 >> Prostaglandina PGE_2 ~ 12-HHTrE > PGD₂, Leukotriene LTB_4) che antinfiammatori (Lipoxina LXA_4 , la più abbondante seguita dalle Resolvine RvD_4 , RvD_5 , RvD_2 , RvD_1) (6). È definitivamente documentata, nelle varie fasi COVID, una immuno-trombosi con una attivazione piastrinica molto marcata (7), che può essere controllata da ASA; l'attivazione piastrinica è associata a rischio aumentato di mortalità cardiovascolare, ed ASA riduce TXA_2 , aumenta la fibrinolisi, ed aumenta la LXA_4 (8, 9), per cui il razionale biologico e farmacologico per somministrarla *ab initio* è molto robusto. Il dosaggio di ASA da utilizzare in prevenzione primaria è di 75 mg/die, ma il dosaggio di 325 mg/die garantisce anche l'attività fibrinolitica, mentre per l'effetto antiprostaglandinico sono necessari dosaggi di 1 gr ogni 6-8 ore (10). Diversi trials oggi in corso chiariranno in via definitiva l'effetto protettivo sul rischio di progressione (11).

Qualora ASA dovesse essere esclusa per controindicazioni, gli altri FANS, tra cui ibuprofene e naprossene e l'acetaminofene, possono essere utilizzati nelle forme lievi di COVID-19 (febbre, artromialgie, cefalea) che non richiedono l'ospedalizzazione.

Durante la prima fase della pandemia da COVID-19, erano emerse alcune perplessità sull'utilizzo dei FANS in questa malattia. Tuttavia, queste nascevano da ipotesi patogenetiche che evidenziavano un ruolo dei FANS nel controllo dei meccanismi delle infezioni virali da SARS-Cov-2 (12). In particolare, si era ipotizzato che i FANS fossero in grado di modificare l'*angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) e quindi l'ingresso intracellulare del virus, ma questo è stato escluso (12, 13). Inoltre, anche la replicazione virale sembrava poter essere influenzata dai FANS, data l'inibizione

dell'enzima COX che di per sé gioca un ruolo di regolazione della replicazione virale inclusa quella dei *coronaviridae* (14). In questo contesto, i FANS sono stati ritenuti capaci di interferire con la risposta immunitaria contro SARS-CoV-2, ritardando potenzialmente, dunque, la risoluzione del quadro clinico (13). Le conoscenze scientifiche sui meccanismi patogenetici del SARS-CoV-2 hanno fatto chiarezza sul possibile ruolo efficace dei FANS nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19. Le proprietà antiossidanti dei FANS e la loro azione di modulazione della sintesi di citochine pro-infiammatorie potrebbero non solo controllare la sintomatologia associata all'infezione virale, ma anche esercitare un effetto inibitorio sulla tempesta citochinica (15, 16). L'effetto dell'inibizione non selettiva degli enzimi COX sull'immunità innata potrebbe contribuire alla modulazione dell'iperattivazione immunitaria in corso di COVID-19 (17, 18). I FANS agiscono inibendo gli enzimi COX-1 e COX-2. Le isoforme COX-1 sono costitutivamente espresse a livello della maggior parte delle cellule, mentre le COX-2 sono espresse dopo l'induzione di un *milieu* pro-infiammatorio. Questi isoenzimi metabolizzano l'acido arachidonico in prostaglandine H₂ che sono quindi convertite in vari tipi di prostaglandine (PGs) che hanno differenti azioni immunomodulanti (19). Alcuni FANS, come il naprossene e l'indometacina, esercitano in modelli sperimentali un'attività antivirale. In modelli murini, il naprossene lega la nucleoproteina del virus Influenza A inibendo pertanto la replicazione virale (20, 21). È stata documentata un'attività antivirale anti-SARS-COV-2 dell'indometacina sia *in vitro* che *in vivo* in modelli animali (20).

L'acetaminofene (paracetamolo) è utilizzato in quanto agisce sulla sintomatologia lieve eventualmente associata a febbre, artromialgie e cefalea. L'acetaminofene è raccomandato ad un dosaggio di 500 mg *per os* ogni 6 ore (paziente adulto) con limite di 3 gr/die. Nessuno studio ha ad oggi valutato in modo mirato il ruolo dell'acetaminofene nella possibile modulazione di meccanismi patogenetici del SARS-Cov-2. Alcune evidenze indicano anche proprietà antinfiammatorie in modelli animali, per inibizione del *pathway* dell'inflammasoma NLRP3 indotta da LPS oltre per una azione di soppressione di citochine pro-infiammatorie tipiche in COVID-19, come IL-1 β e IL-6 (22). Ad oggi questa *pathway* non è stata confermata *in vivo* nell'uomo, per cui l'effetto principale da considerare è quello analgesico/antipiretico, privo di effetti significativi sulle piastrine e sul tratto gastroenterico come i Cox-2 inibitori (23).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) inizialmente raccomandò l'utilizzo dell'acetaminofene invece dei FANS (incluso ibuprofene) per la gestione della sintomatologia lieve-moderata da SARS-COV-2. Più recentemente, la stessa OMS ha raccomandato l'utilizzo non preferenziale di acetaminofene rispetto agli altri FANS. In generale, sembra una scelta prudente preferire l'acetaminofene come scelta terapeutica iniziale se è controindicata ASA. Se questo è controindicato, o già utilizzato al massimo dosaggio, non vi è controindicazione a somministrare FANS come ibuprofene.

Sebbene i FANS siano diffusamente utilizzati per alleviare sintomi correlati a stati infiammatori (come febbre, dolore e altri sintomi costituzionali) e infettivi, il profilo di sicurezza è inficiato dalla possibile tossicità cardiovascolare, gastrointestinale e renale (24). Inoltre, è raccomandato un utilizzo cauto dei FANS nei pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP), il cui agente più frequente è rappresentato da *S. pneumoniae*. È stato documentato che l'uso prolungato di FANS di nuova generazione si associa ad aumentato rischio di complicanze pleuro-polmonari in pazienti ospedalizzati, maggiormente di giovane età e senza comorbidità, e proprio la CAP rappresenta in questo contesto il fattore di rischio maggiore (25). Ad oggi, una definita associazione tra uso di FANS e *outcome* dei pazienti affetti da COVID-19 non è ancora documentata (26, 27). La scelta terapeutica

va pertanto fatta accuratamente, personalizzando la terapia domiciliare dei pazienti affetti da forme lievi-moderate di malattia (28). Alcuni studi di *real life*, sebbene di breve respiro hanno documentato l'efficacia dei FANS nei pazienti con sintomatologia come da sospetta COVID-19 (29). Le raccomandazioni NIH suggeriscono che pazienti affetti da COVID-19 già in terapia con FANS non devono interrompere la terapia in atto (30). Dati preliminari di *real life* non hanno documentato differenze di *outcome* in termini di mortalità e/o necessità di supporto ventilatorio in pazienti in terapia con FANS/acetaminofene fino a 2 settimane prima della diagnosi definitiva di COVID-19 (31). Certamente, è controindicata l'auto-prescrizione di FANS che può influenzare sia positivamente che negativamente la gestione della malattia per soggetti senza co-morbidità per cui è necessaria una vigilanza continuativa sul cauto utilizzo di FANS e acetaminofene in auto-prescrizione/somministrazione (32).

Take home message: *L'Aspirina (ASA) è il primo farmaco da utilizzare in quanto abbina le proprietà antipiretiche ed antiaggreganti necessarie nella fase iniziale (325 mg). A dosi medio-elevate l'effetto antinfiammatorio contribuisce a controllare l'infiammazione secondaria all'infezione (1gr ogni 6 ore). Il paracetamolo può essere utilizzato insieme o in caso di controindicazioni all'aspirina anche insieme ad altri FANS quali ibuprofene o naprossene.*

Note bibliografiche

1. Du F, Jiang P, He S, Song D, Xu F. Antiplatelet therapy for critically ill patients: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Shock* 2018;49:616-624.
2. Wang L, Li H, Gu X, Wang Z, Liu S, Chen L. Effect of antiplatelet therapy on acute respiratory distress syndrome and mortality in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0154754.
3. Salah HM, Mehta Meta JL: Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am.J.Cardiol.* 2021;142:158-159.
4. Merzon E, Green I, Vinker S et al. The use of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease is associated with a lower likelihood of COVID-19 infection. *FEBS J.* 2021, <https://doi.org/10.1111/febs.15784>.
5. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, intensive care unit admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019. *Anesthesia and Analgesia* 2021, 132:930-941.
6. Archambault AS, Zaid Y, Rakotoarivelo V, et al. Lipid storm within the lungs of severe COVID-19 patients: Extensive levels of cyclooxygenase and lipoxygenase-derived inflammatory metabolites. *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.04.20242115>.
7. Canzano P, Brambilla M, Porro B, et al. Platelet and endothelial activation as potential mechanisms behind the thrombotic complications of COVID-19 patients. *JACC: 2021, 6:202-18*.
8. Tehrani S, A. Antovic, F. Mobarrez, K. Mageed, P.-E. Lins, U. Adamson, et al., High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 2012, 35:404-408.
9. Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, et al. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101: 15178-15183.
10. Abramson SB, Aspirin: Mechanism of action, major toxicities, and use in rheumatic diseases. Uptodate www.uptodate.com ©2020.
11. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19? *Drugs.* 2020; 80:1383-1396.
12. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 8:e21.

13. Chen JS, Alfajaro MM, Chow R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol* 95:e00014-21.
14. Raaben M, Einerhand AW, Taminiou LJ, et al. 2007. Cyclooxygenase activity is important for efficient replication of mouse hepatitis virus at an early stage of infection. *Virology* 4:55.
15. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020;19:102524.
16. Day M. 2020. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 368:m1086.
17. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest.* 2020;130:3950-3953.
18. Conigliaro P, Triggianese P, Perricone C, et al. COVID-19: disCOVERing the role of complement system. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:587-591.
19. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
20. Lejal N, Tarus B, Bouguyon E, et al. Structure-based discovery of the novel antiviral properties of naproxen against nucleoprotein of influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2231-42.
21. Zheng W, Fan W, Zhang S, et al. Naproxen exhibits broad anti-influenza virus activity in mice by impeding viral nucleoprotein nuclear export. *Cell Rep.* 2019;27:1875-1885.
22. Liu Y, Yao W, Xu J, et al. The anti-inflammatory effects of acetaminophen and N-acetylcysteine through suppression of the NLRP3 inflammasome pathway in LPS-challenged piglet mononuclear phagocytes. *Innate Immun.* 2015;21:587-97.
23. Graham GG, Davies MJ, Day R.O et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Immunopharmacology* 2013;21:201-32.
24. Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-779.
25. Basille D, Thomsen RW, Madsen M, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Clinical Outcomes of Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:128-131.
26. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ.* 2020;368:m1185.
27. Capuano A, Scavone C, Racagni G, Scaglione F, Italian Society of Pharmacology NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? *Pharmacol. Res.* 2020;157:104849.
28. Pergolizzi JV Jr, Varrassi G, Magnusson P, et al. COVID-19 and NSAIDs: A narrative Review of knowns and unknowns. *Pain Ther.* 2020 ;9:353-358.
29. Yew WW, Chang KC, Chan DP. Is there a place for anti-inflammatory therapy in COVID-19? *J Thorac Dis.* 2020;12: 7076-7080.
30. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020 Jan 28. Available from: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
31. Park J, Lee SH, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal anti-inflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep.* 2021;11:5087.
32. Quispe-Cañari JF, Fidel-Rosales E, Manrique D. Self-medication practices during the COVID-19 pandemic among the adult population in Peru: A cross-sectional survey. *Saudi Pharm J.* 2021;29:1-11.

2. Monoclonali: quando e perché

Alivernini S, Ferraccioli G, Lapadula G

Il genoma di SARS-CoV-2 codifica 4 proteine strutturali, *spike* (S), *envelope* (E), membrana (M), e nucleocapside (N), oltre a proteine non strutturali definite accessorie. La proteina S è a sua volta splittata in due componenti S1 ed S2, che regolano l'attacco alla cellula ospite e la penetrazione intracellulare. Mediante il *domain* che lega il recettore (RBD), S1 si aggancia ad ACE2 che funge da recettore ed il legame inizia un cambiamento della conformazione strutturale di S2, che porta alla fusione virus-cellula ospite ed all'ingresso del virus all'interno della cellula. Essendo questo il meccanismo, diveniva logico perseguire la possibilità di bloccare l'ingresso del virus, bloccando RBD ed impedendo l'aggancio ad ACE2. Questo è stato ottenuto mediante anticorpi monoclonali diretti contro S. FDA ha autorizzato EUA (*Emergency Use Authorization*) per un monoclonale (bamlanivimab) (1) e per una combinazione di due monoclonali (casirivimab – imdevimab) (2).

Il trial BLAZE-1 ha dimostrato che la carica virale all'11° giorno di trattamento veniva significativamente ridotta da bamlanivimab + etesevimab, ma non dal solo bamlanivimab (3).

Su queste basi AIFA ha autorizzato in via preliminare bamlanivimab e bamlanivimab – etesevimab (3) in soggetti con importanti fattori di rischio. La somministrazione è per pazienti non ospedalizzati, di età >12 aa, e con peso > 40 kg con diagnosi confermata da tampone molecolare e con malattia lieve-moderata a rischio di progressione ed ospedalizzazione, e comunque entro 10 gg dall'esordio dei sintomi (4). I pazienti devono avere almeno una delle seguenti condizioni:

- un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 35 ;
- essere sottoposti cronicamente a dialisi peritoneale o emodialisi;
- avere il diabete mellito non controllato (HbA1c > 9,0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;
- avere una immunodeficienza primitiva;
- avere una immunodeficienza secondaria con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressori o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure;
- avere un'età >65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio);
- avere un'età 55 anni con: o una malattia cardio cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) o broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS CoV 2);
- avere 12-17 anni e: * BMI 85esimo percentile per età e genere; * anemia falciforme; * malattie cardiache congenite o acquisite; * malattia del neurosviluppo; * dipendenza da dispositivo tecnologico (per es. soggetti con tracheotomia, astrostomia, ecc.) o asma o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo;
- COVID-19 deve essere di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e confermata da positività di esame virologico diretto per SARS-CoV-2.

È da ricordare che il trial (ACTIV-3) con Bamlanivimab ha dimostrato assenza di utilità clinica nei pazienti ospedalizzati (5). La combinazione di due monoclonali ha dimostrato invece una maggiore efficacia nel ridurre la ospedalizzazione di pazienti a domicilio (2, 3). Fondamentale è la precocità della diagnosi da parte del MMG che pone la diagnosi e già per i sintomi lievi-moderati chiede l'intervento terapeutico entrando in contatto con il centro somministratore in base ai diversi protocolli organizzativi regionali.

Take home message: *Gli anticorpi monoclonali possono risultare fondamentali nel bloccare l'evoluzione della malattia di COVID-19 purché somministrati in tempi molto precoci in soggetti a rischio non ospedalizzati con malattia di grado lieve-moderato. Deve essere ricordato che i trials hanno dimostrato una efficacia dalla combinazione di due monoclonali, non in monoterapia e che non vi è stato risultato clinico negli ospedalizzati.*

Note bibliografiche

1. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:229-37.
2. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:238-51.
3. Gottlieb RL, Nirula A; Chen, P et al. Effect of Bamlanivimab as monotherapy or in combination with Etesevimab on viral load in patients with Mild to Moderate COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:632-644. doi:10.1001/jama.2021.0202.
4. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA 9-3-2021 *Serie generale* - n. 58.
5. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group: A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:905-14.

3. EBPM - Eparine basso peso molecolare: quando e perché

Grattagliano I, Rossi A, Lora Aprile P, Medea G, Cricelli C

Nell'aprile 2020, l'AIFA ha incluso l'EBPM tra i farmaci disponibili per il trattamento del paziente COVID-19 (1). COVID-19 è una malattia particolarmente debilitante, anche per i pazienti con sintomi lievi, pertanto, i pazienti sono spesso costretti a letto per diverse settimane, con un rischio maggiore di eventi tromboembolici.

L'eparina può proteggere l'endotelio, probabilmente riducendo il livello dei biomarcatori infiammatori, e può prevenire la disfunzione polmonare micro e macrocircolatoria e possibilmente limitare il danno d'organo (2, 4). Pertanto, i pazienti COVID-19 costretti a letto con sintomi respiratori acuti potrebbero essere trattati con EBPM a casa per prevenire il tromboembolismo polmonare.

Si raccomanda una singola iniezione sottocutanea giornaliera di enoxaparina alla dose profilattica di 40 mg / die (4000 UI, 20 mg / die in presenza di insufficienza renale grave $\leq 15-30$ ml/min/1,73 m² o peso corporeo <45 kg) fino a quando il paziente non recupera la mobilità.

Dosi maggiori sono da considerare allorché si sospetti un microembolismo polmonare e si è in attesa di ricovero ospedaliero: 80 mg/die (8000 UI) in pazienti con funzione renale normale e peso corporeo normale (45-100 kg) o malattia renale cronica da lieve a moderata (> 30 ml/minuto/1,73 m²); 100 mg/die (10.000 UI) in pazienti con peso corporeo elevato (> 100 kg); 40 mg/die (4000 UI) in pazienti con malattia renale da moderata a grave) o basso peso corporeo (<45 kg) (5-7).

Infine, resta da dimostrare se l'uso di EBPM in soggetti con COVID-19 può contribuire a mitigare la tempesta infiammatoria come supposto in altre situazioni cliniche (8). Si ricorda che le raccomandazioni NIH indicano di utilizzare EBPM solo in pazienti ospedalizzati a dosi profilattiche (non a dosi intermedie o anticoagulanti).

Un recente trial randomizzato sulla piattaforma ACTIV-4, REMAP-CAP, ATTACC, ha dimostrato che in pazienti ospedalizzati in OS 4-5-6 eparina a dosi terapeutiche riduceva l'accesso a ventilazione meccanica e la mortalità, mentre non dava risultati utili in OS 7, ossia in pazienti già in ventilazione meccanica (9). Ciò significa un uso personalizzato (10).

Take home message: *Le EBPM sono da evitare a domicilio, salvo in casi selezionati per pazienti allettati con comorbidità ben definite. Le EBPM devono essere normalmente riservate ai pazienti ospedalizzati ed utilizzate solo in dosi profilattiche.*

Note bibliografiche

1. <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.
2. Tang, N.; Bai, H.; Chen, X.; et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020, 18(5), 1094-1099.
3. Shi, C.; Wang, C.; Wang, H.; et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. Clin Transl Sci. 2020, 13(6), 1087-1095.
4. Mousavi, S.; Moradi, M.; Khorshidahmad, T.; et al. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. Advances in pharmacological sciences. 2015, 507151.
5. Thachil, J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020, 18, 1020-1022.
6. Mattioli, M.; Benfaremo, D.; Mancini, M.; et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. J Thromb Thrombolysis. 2020, 13, 1-7.

7. Donno D.R. et al. How to treat COVID-19 patients at home in the Italian context: An expert opinion. *Infect Dis Rep* 2021;13:251-258.
8. Mousavi S et al. *Adv Pharmacol Sci.* 2015;2015:507151.
9. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, et al. COVID-19 associated coagulopathy and anti-thrombotic agents-Lessons after 1 year. *Lancet Haematol* 2021, [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00105-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00105-8).
10. Coronavirus Disease Treatment Guidelines 2019 (COVID-19): <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 4/17/2021.

4. Antivirali: quando e perché

Goletti D, Nicastri E

La fase iniziale di COVID-19 è caratterizzata, come precedentemente detto, da un'elevata replicazione virale che di solito si risolve entro 7-8 giorni. Parallelamente, la risposta immunitaria innata indotta dalla presenza di SARS-CoV-2 aumenta e può generare danni agli organi (principalmente al polmone, cuore, sistema nervoso, fegato, rene) dovuti ad un accumulo di cellule immunitarie che mediano la risposta infiammatoria all'infezione da SARS-CoV-2. Sulla base di questo scenario, le raccomandazioni suggeriscono che le terapie antivirali avrebbero l'effetto più significativo nella fase iniziale di COVID-19 (1). Mentre i trattamenti immunosoppressivi/antinfiammatori sarebbero più efficaci nella fase avanzata del COVID-19 (2, 3). Tuttavia, attualmente i dati provenienti da studi clinici a favore o contro l'uso di una terapia specifica appaiono non conclusivi. In effetti, dall'avvento della pandemia COVID-19, le linee guida e le raccomandazioni per il trattamento del COVID-19 sono state aggiornate più volte dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e dal *National Institutes of Health* (NIH).

Remdesivir. Descritto per la prima volta nel 2016, Remdesivir (GS-5734) è stato derivato da una libreria antivirale di piccole molecole destinate a controllare la replicazione dei virus RNA patogeni emergenti. È un profarmaco, nello specifico un ProTide, che viene metabolizzato nella sua forma attiva GS-441524, analogo dell'adenosina. Ha un ampio spettro di attività antivirale tra i virus a RNA, tra cui l'Ebola virus (EBOV) e i patogeni respiratori della sindrome respiratoria del Medio Oriente coronavirus (MERS-CoV), SARS-CoV e SARS-CoV-2 (4).

Remdesivir è attivo *in vitro* contro vari CoV, incluso SARS-CoV-2 e il suo meccanismo d'azione è stato ampiamente studiato. Studi su animali che includevano modelli di primati non umani di MERS-CoV e, recentemente, SARS-CoV-2, supportano la sua efficacia (4), specialmente se somministrati all'inizio del decorso della malattia. Nel trial ACTT-1 – uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo di remdesivir per via endovenosa (200 mg il giorno 1 e 100 mg i giorni successivi) in adulti ospedalizzati con COVID-19 con evidenza di coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore – è stato dimostrato che il trattamento di 10 giorni con remdesivir riduce il tempo di recupero dall'infezione del 31%, che è un effetto relativamente modesto ma chiaramente terapeutico. Questo effetto si evidenzia in coloro che non sono in condizioni critiche (5). In effetti, il beneficio è più evidente nei pazienti con un punteggio ordinale di 5 nella scala NIH, ovvero che richiedono ossigeno a basso flusso. Per quanto riguarda la mortalità, è stato segnalato un tasso di mortalità a 14 giorni inferiore nei pazienti trattati con remdesivir, soprattutto in quelli che non necessitano di ventilazione meccanica terapia intensiva.

In una recente meta-analisi di rete (6) che analizza cinque studi randomizzati realizzati da NIH e OMS per un totale di 13.544 pazienti valutati, si è rilevato che remdesivir è efficace e sicuro nel trattamento di pazienti ospedalizzati con COVID-19. In particolare, è stato dimostrato che il trattamento di cinque giorni con remdesivir dava risultati superiori in termini di miglioramento clinico rispetto a quelli del gruppo di controllo. Inoltre, i pazienti che ricevevano terapia con remdesivir di 5 e 10 giorni presentavano maggiore probabilità di essere dimessi rispetto a quelli del gruppo di controllo.

È stato, quindi, osservato un tempo più breve per il miglioramento clinico e il recupero nei pazienti che ricevevano remdesivir rispetto al gruppo di controllo, indipendentemente dalla durata del trattamento. Infine, sebbene i pazienti che ricevevano il trattamento con remdesivir fossero associati

ad un rischio di mortalità inferiore rispetto al gruppo di controllo, la differenza tra i due gruppi non era statisticamente significativa.

Una limitazione di questi studi randomizzati è la mancanza di una definizione comune della gravità clinica dei pazienti con COVID-19 e i diversi criteri d'inclusione; i risultati migliori sono stati visti con score 4 e 5 della Scala Ordinale NIH. Queste informazioni si spera siano disponibili negli studi in corso, e saranno cruciali per fornire migliori indicazioni sul profilo di gravità dei pazienti da avviare al trattamento e sulla durata del trattamento con remdesivir.

Molnupiravir. Molnupiravir (noto anche come EIDD-2801/MK-4482) è un agente antivirale orale ad ampio spettro attualmente in sperimentazione clinica di fase II/III per COVID-19. È un profarmaco dell'analogo attivo antivirale ribonucleosidico β -d-N4-idrossicitidina (NHC; EIDD-1931), che ha dimostrato buone capacità terapeutiche in modelli sperimentali per trattare le infezioni causate da più virus a RNA, inclusi coronavirus altamente patogeni e virus influenzali e alfavirus encefalitici come i virus dell'encefalite equina venezuelana, orientale e occidentale (7, 8, 9).

La somministrazione profilattica e terapeutica di molnupiravir a topi infettati da SARS-CoV o MERS-CoV ha migliorato la funzione polmonare e ridotto la carica virale e la perdita di peso corporeo. È interessante notare che in una piattaforma sperimentale basata su topi immunodeficienti impiantati con tessuto polmonare umano è stato dimostrato che Molnupiravir inibisce in modo importante la replicazione di SARS-CoV-2 *in vivo* e quindi ha un notevole potenziale per la prevenzione e il trattamento di COVID-19 (10).

Nel modello di furetto dell'influenza, il trattamento del virus dell'influenza pandemica A con molnupiravir ha determinato una riduzione della diffusione virale e degli infiltrati cellulari infiammatori nei lavaggi nasali, con una normale risposta antivirale umorale (8).

Plitidepsina. Nel tentativo di esplorare ulteriormente il potenziale terapeutico contro COVID-19, si è valutata la plitidepsina (aplidin), un farmaco che ha un'approvazione clinica limitata per il trattamento del mieloma multiplo (11). Si è dimostrato che possiede un'ottima attività antivirale *in vitro* in colture cellulari, più potente di remdesivir contro SARS-CoV-2 (12). L'attività antivirale è mediata dall'inibizione del noto target eEF1A (fattore di allungamento della traduzione eucariotica 1A). Il trattamento con plitidepsina è stato efficace anche in due modelli murini di infezione da SARS-CoV-2 con una riduzione della replicazione virale a livello polmonare (12). La plitidepsina è quindi un promettente candidato terapeutico per COVID-19 e sono in corso studi clinici di fase I/II per il trattamento (13, 14).

Take home message: *Remdesivir è l'unico agente antivirale approvato, da utilizzare nella fase iniziale della malattia nei pazienti ospedalizzati.*

Note bibliografiche

1. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1757-66.
2. Cantini F, Goletti D, Petrone L et al. Immune therapy, or antiviral therapy, or both for COVID19:a systematic review . *Drugs* 2020;80:1929-1946.
3. Goletti D, Cantini F. Baricitinib Therapy in Covid-19 Pneumonia - An Unmet Need Fulfilled. *N Engl J Med* 2021; 384:867-869.
4. Dobrovolny HM. Quantifying the effect of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS- CoV-2. *Virology* 2020;550:61-69.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.

6. Lai C-C, Chen C-H, Wang C-Y et al. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2021.
7. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 and multiple endemic, epidemic and bat coronavirus. *Sci Transl Med* 2020, 12:eabb5883.
8. Toots M, Yoon J-J, Cox RM, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med* 2019, 11: eaax5866.
9. Painter GR, Bowen RA, Bluemling. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral Res* 2019;171:104597.
10. Wahl A, Gralinski LE, Johnson et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021;591:451-457.
11. Spicka I, Ocio EM, Oakervee HE et al. Randomized phase III study (ADMYRE) of plitidepsin in combination with dexamethasone vs. dexamethasone alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019;98:2139-2150.
12. White KM, Rosales R, Yildiz S, et al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science* 2021; 371:926-931.
13. ClinicalTrials.gov, NCT04382066:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382066?term=plitidepsin&draw=2&rank=8>.
14. Amanat F., White K. M., Miorin L., et al. An In Vitro Microneutralization Assay for SARS-CoV-2 Serology and Drug Screening. *Curr. Protoc. Microbiol*. 2020;58: e108.

5. Colchicina ed anti-IL1: quando e perché

Picchianti Diamanti A, Laganà B, Tavoni A

Il ruolo dell'immunità innata, dei PMN, dei macrofagi alveolari e dei monociti richiamati dalle varie chemochine nell'alveolo è ormai acclarato (1), così come è definito il ruolo dei PMN nell'innescare il fenomeno della NETosis, cruciale nell'indurre il danno microvascolare trombotico che caratterizza la malattia sin dalle prime fasi (2). Queste premesse biologiche sono state il razionale per utilizzare la Colchicina come primo approccio terapeutico nei pazienti sintomatici a domicilio ed oltre.

Colchicina. La Colchicina è un agente alcaloide approvato in Italia per il trattamento della gotta e della pericardite acuta e ricorrente, ma è frequentemente utilizzato con buoni risultati in alcuni disordini auto-infiammatori quali la Febbre Mediterranea Familiare e la malattia di Behcet (3). Ha un'ampia attività antinfiammatoria che si esplica in particolare verso le cellule dell'immunità innata, con una ridotta migrazione e adesione dei neutrofili, della fagocitosi e del rilascio di anione superossido (4, 5). Inoltre, attraverso l'inibizione dell'inflammasoma *Nod-Like Receptor Protein 3* (NLRP3), la colchicina è in grado di ridurre il rilascio di IL-1, IL-6 e IL-18, citochine che giocano un importante ruolo nella sindrome iper-infiammatoria secondaria all'infezione da SARS-CoV-2 (5, 6).

L'efficacia e la sicurezza della colchicina nei pazienti affetti da forme severe di COVID-19, sono state recentemente analizzate da due revisioni sistematiche della letteratura (7, 8). Gli studi inclusi sono difficili da confrontare a causa della eterogeneità nel disegno dello studio (3 studi randomizzati controllati e 5 osservazionali), nello schema posologico (presenza o meno di una dose da carico giornaliera di 1.2/2mg, seguita da una dose di mantenimento di 0.5mg/die per un periodo variabile tra 7 e 28 giorni), nonché nella terapia concomitante (es. idrossiclorochina, azitromicina, tocilizumab, remdesivir, etc.) (6, 9-14).

Tuttavia, come riportato nella revisione sistematica di Hariyanto et al. (6), i dati aggregati dimostrano che la colchicina è associata ad una riduzione significativa del tasso di mortalità [OR 0.43 (95% CI 0.34–0.55), $p < 0.00001$] e ad un miglioramento degli *outcomes* clinici [OR 0.43 (95% CI 0.32–0.58), $p < 0.00001$]. In particolare, i migliori risultati si otterrebbero con l'utilizzo precoce della colchicina (entro 3-6 giorni dall'esordio dei sintomi pre-ospedalizzazione) (7).

Tra i trials randomizzati (RCTs), lo studio GRECCO (7) ha reclutato 105 pazienti ospedalizzati con COVID-19 moderato/severo senza necessità di supporto respiratorio. I pazienti che hanno ricevuto colchicina (dose di carico di 1.5/2mg e dose di mantenimento di 0.5mg due volte al giorno) in aggiunta alla terapia standard (prevalentemente idrossiclorochina e azitromicina) per 3 settimane hanno mostrato un miglioramento significativo del tempo di deterioramento clinico (definito come peggioramento di 2 punti sulla scala ordinale di severità della WHO) rispetto ai controlli che assumevano soltanto terapia standard (1.8% vs 14%; OR 0.11; 95% CI, 0.01-0.96; $P = 0.02$).

A gennaio 2021 è stato pubblicato il trial COLCORONA che ha analizzato 4.488 pazienti non ospedalizzati affetti da COVID-19, randomizzati a ricevere colchicina (1mg al giorno per 3 giorni e 0.5mg/die successivamente) o placebo per 30 giorni totali. Lo studio non ha raggiunto l'*end-point* primario di riduzione nel tasso composito di morte o ospedalizzazione. In particolare, si è osservata un'OR statisticamente positiva per minore ospedalizzazione di 0.75 (95% CI, 0.57-0.99), ma la riduzione della ventilazione meccanica, 0.50 (95% CI, 0.23-1.07), e della mortalità, 0.56 (95% CI, 0.19-1.66), che hanno superato i limiti dell'intervallo di confidenza significativo. Gli eventi avversi

seri sono stati riportati nel 4.9% e 6.3%, rispettivamente nel gruppo colchicina e nel gruppo placebo ($p=0.05$) (14, 15).

Diversi RCTs stanno attualmente valutando il ruolo della colchicina nei pazienti affetti da COVID-19 e forniranno ulteriori dati in merito all'efficacia della colchicina in diversi setting di pazienti affetti da COVID-19 (e.g., NCT04472611, NCT04539873, NCT04667780, NCT04510038).

Anti-IL1. La prima molecola della immunità innata ad essere sintetizzata dagli pneumociti di tipo 2 dopo l'ingresso di SARS-CoV-2 è IL1, insieme a IL6 e $IFN\alpha/\beta$, che innesca il processo infiammatorio iniziale e, se il virus non viene contenuto nella replicazione ed eliminato, amplifica il processo infiammatorio. Questo razionale ha portato a considerare l'IL1 un possibile target nelle fasi iniziali della malattia, considerando anche il fatto che in corso di sepsi, IL1 non ha di fatto aumentato il rischio infettivo. Il primo farmaco utilizzato è stato Anakinra (IL1Ra- IL1 recettore antagonista). L'Anakinra è un antagonista umano del recettore dell'IL1 approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide, le sindromi febbrili periodiche e la malattia di Still (1). L'IL1 β (e l'IL1 α) stimolano il rilascio dei mediatori dell'infiammazione, modulano l'*homing* delle cellule del sistema immunitario verso il sito di infezione e inducono la secrezione di altre citochine infiammatorie (1, 14). Inoltre, l'Anakinra è efficace nella sindrome da attivazione macrofagica secondaria a stati settici (15).

Una recente revisione sistematica della letteratura e meta-analisi ha analizzato l'efficacia e sicurezza di questo farmaco nei pazienti affetti da COVID-19 (16). Gli Autori hanno incluso 7 studi per un totale di 346 pazienti. Quattro di questi studi erano prospettici e 3 retrospettivi; inoltre, differivano per la dose e via di somministrazione del farmaco e nella severità del COVID-19 nella popolazione arruolata (prevalentemente forme severe/critiche). In generale, Anakinra è stato associato con un miglioramento clinico in due studi retrospettivi su 22 e 45 pazienti e in uno studio prospettico (OR 1.77, 95% CI 1.52-2.06). Un miglioramento nella sopravvivenza è stato osservato in un piccolo studio retrospettivo (RR 0.24, 95% CI 0.07-0.79), mentre i dati aggregati dei due studi prospettici perdono la significativa statistica (RR 0.70, 95% CI 0.31-1.58, $I^2=32.8\%$).

L'unico studio randomizzato controllato in pazienti con COVID-19, ha dato invece risultati poco incoraggianti (17). Si tratta di uno studio multicentrico, *open-label*, bayesiano realizzato all'interno della coorte CORIMUNO-19, in pazienti con forme moderato/severe di COVID-19, che richiedevano almeno 3 L/min di ossigeno, ma non ventilazione meccanica o ammissione all'Unità di Terapia Intensiva (UTI), e con una proteina C-reattiva di almeno 25 mg/L (13). I pazienti hanno ricevuto la terapia standard di cura più Anakinra endovena (400 mg/die per 3 giorni, 200 mg il quarto e 100mg il quinto giorno), o soltanto terapia standard. Lo studio non ha evidenziato differenze significative tra i 2 gruppi negli *end-points* primari, tra cui il miglioramento clinico al quarto giorno, la necessità di ventilazione meccanica al giorno 14 [47%, vs 51%, HR 1.0 (0.6–1.5)] e il tasso di mortalità al giorno 28 [22% vs 24%, HR 0.77(0.33-1.77)]. Appare importante sottolineare che il 50% riceveva steroidi (non precisata la dose) ed antivirali non ben precisati. Purtroppo, la durata della malattia di 10 giorni di media prima della randomizzazione e la non stratificazione dei pazienti secondo scala NIAID e secondo i criteri di severità per ARDS (Tabella 1), impediscono qualsiasi conclusione sull'efficacia del farmaco, che sulla base della fisiopatologia dovrebbe essere utilizzato molto precocemente in stadio moderato/severo. Infatti, nel trial SAVE-MORE (CORIMMUNO2), in pazienti con polmonite moderata/severa, utilizzando come parametro d'ingresso il biomarker SuPAR, è stata osservata una netta riduzione della necessità di ICUs e di probabilità di morte per COVID-19 (HR=0.45; P: 0.045) (18).

Take home message: la colchicina ha limitato soltanto l'ospedalizzazione. Non è indicata in pazienti ricoverati. Il blocco di IL1 α e β , confermato da studi randomizzati, potrà diventare un target utile nelle fasi iniziali della polmonite.

Tabella 1. Criteri di severità per ARDS

Pazienti SARS-CoV-2 infetti	Terapie approvate FDA o FDA-EUA. Trials randomizzati
Terapie domiciliari in pazienti sintomatici, ma senza sintomi respiratori o con sO ₂ >94%	* Acido Acetilsalicilico 325 mg sino a 1 gr ogni (6 ore) (e/o) * Paracetamolo (sino a 3 gr/die) (no steroidi) (Scala Ordinale 1-3/8) – * Colchicina
Lieve COVID-19 (PaO ₂ /FiO ₂ 300 > 200)	Remdesivir (no steroidi) (Scala Ordinale 5/8) + Enoxaparina (ammesso anche in Scala Ordinale 4 entro i 10 gg dall'inizio dei sintomi)
Moderato/severo COVID-19 (PaO ₂ /FiO ₂ < 200 > 100)	Tofacitinib o Baricitinib + Remdesivir (o anti-IL6) (+ Desametasone PRN) (Scala Ordinale 6/8) + Enoxaparina
Severo/critico COVID-19 (PaO ₂ /FiO ₂) < 100	Desametasone 6 mg/die + anti IL6 + Enoxaparina profilassi (scala ordinale 6-7/8)

Criteri di Berlino per classificare severità ARDS: Lieve se PaO₂/FiO₂ <300 > 201- **Moderata** se PaO₂/FiO₂ > 101 < 200 – **Severa** se PaO₂/FiO₂ ≤ 100 (Berlin definition: The ARDS definition task force. Acute respiratory distress syndrome. JAMA 2012; 307: 2526-253).

Score Scala Ordinale NIAID: 1. No ospedalizzazione, no limitazione alle attività quotidiane 2. No ospedalizzazione, limitate le attività quotidiane 3. Ospedalizzazione, non richiesta di ossigeno, ricovero per infezione 4. Ospedalizzazione, non richiedente ossigeno, ma necessità di cure per COVID o altre comorbidità 5. Ospedalizzato richiedente ossigenoterapia 6. Ospedalizzazione, richiedente ventilazione non-invasiva (NIV) od ossigeno ad alti flussi 7. Ospedalizzazione richiedente Ventilazione Invasiva o ECMO (ossigenazione extracorporea) 8. Morte.

PRN: Pro-Re-Nata (quando indicato clinicamente) - **EUA:** Uso in Autorizzazione di Emergenza.

Note bibliografiche

1. Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S. et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. *Europ.J.Clin.Invest.* 2020;50:e13342.
2. Gremese E, Ferraccioli G. The pathogenesis of microthrombi in COVID-19 cannot be controlled by DOAC: NETosis should be the target. *J Intern Med.* 2021;289:420-421.
3. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, et al. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2018;57:i4i11.
4. Leung Y.Y., Yao Hui L.L., Kraus V.B., Colchicine–Update on mechanisms of action and therapeutic uses, *Semin. Arthritis Rheum.* 45 (2015) 341–350.
5. Brunetti L, Diawara O, Tsai A et al. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2961.

6. Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C et al. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;00:1–8.
6. Salah HM, Mehta JI. Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;00:1–2.
7. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2013136.
8. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalized patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1286-1289.
9. Sandhu T, Tieng A, Chilimuri S, et al. A case control study to evaluate the impact of colchicine on patients admitted to the hospital with moderate to severe COVID-19 infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020; 2020:8865954.
10. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv* 2020. 2020.08.06.20169573.
11. Pinzon MA, Arango DC, Betancur JP, et al. Clinical outcome of patients with COVID-19 pneumonia treated with corticosteroids and colchicine in Colombia. *Research Square*. 2020.
12. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L’Allier PL, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2021. 2021.01.26.21250494.
13. Alunno A, Najm A, Mariette X et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis* 2021;0:1–13.
14. Behrens, E.M. and G.A. Koretzky, Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:1135-1143.
15. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*, 2016;44:275-81.
16. Khan Fa, Stewart I, Fabbri L et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax* 2021;0:1–13.
17. The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9: 295–304.
18. Kyriazopoulou E, Milionis H, Tsiakos K et al. Early Anakinra treatment for COVID-19 guided by urokinase plasminogen receptor. *MedRxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.05.16.21257283>.

6 Steroidi: quando e perché

Marotto D, Bazzichi L, Sarzi Puttini P

In assenza di dati affidabili provenienti da studi clinici randomizzati su larga scala, c'è stata grande incertezza iniziale circa l'efficacia dei corticosteroidi in COVID-19 e molte linee guida di trattamento, comprese quelle dell'OMS, dell'NIH (USA), della *European Society of Intensive Care Medicine* e della *Society of Critical Care Medicine* (ESICM/SCCM), non ne hanno inizialmente raccomandato l'uso routinario, a meno che i pazienti non fossero in shock refrattario o fossero in terapia cronica con corticosteroidi precedentemente alla diagnosi di COVID-19. In aggiunta, le linee guida ESICM/SCCM suggerivano un loro utilizzo nei pazienti COVID-19 con ARDS in ventilazione meccanica (1).

La pandemia da Covid-19 è servita da potente stimolo per lo sviluppo di nuovi trials clinici fornendo maggiori dati che ad oggi stanno dimostrando una ridotta mortalità associata all'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti affetti da COVID19 in insufficienza respiratoria.

Sin dalla prima fase (i 7-8 gg dell'intensa replicazione virale) alla base del quadro clinico dell'insufficienza respiratoria, che può evolvere sino alla sindrome da distress respiratorio acuto, vi sarebbe infatti una disregolazione tra citochine antinfiammatorie e pro-infiammatorie (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12 e TNF- α) a favore di queste ultime, conseguente ad attivazione abnorme di un elevato numero di cellule immunitarie tra cui neutrofili, monociti, macrofagi ed infine linfociti B e T (1-5).

Un ruolo chiave nella cascata infiammatoria è rivestito dal fattore nucleare $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), ubiquitario nella maggior parte delle cellule, che viene rapidamente attivato entro pochi minuti in seguito alla fosforilazione di I $\kappa\beta$, poliubiquitinazione e degradazione da parte del proteasoma 26S, che libera NF- $\kappa\beta$ dal complesso NF- $\kappa\beta$ /I $\kappa\beta$. Questo avviene ad opera di vari ligandi di *Toll like receptors* (TLRs), tra cui lipopolisaccaridi, DNA, RNA, stress chimici e fisici e citochine infiammatorie. Una volta attivato, NF- $\kappa\beta$ promuove a sua volta il perpetuarsi della cascata infiammatoria favorendo la trascrizione di diverse citochine infiammatorie, chemochine, molecole di adesione cellulare (ICAM), ciclossigenasi (COX), fosfolipasi A2 (PLA2), ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS) (6). I corticosteroidi, legandosi a specifici recettori citoplasmatici GR α (recettore α dei glucocorticoidi attivato), interferiscono con l'attività del NF- $\kappa\beta$ attraverso molteplici meccanismi (6), portando alla *downregulation* dei marcatori di infiammazione, coagulazione e fibroproliferazione attivati dal fattore nucleare $\kappa\beta$ sistemico e polmonare (7-9), con una risoluzione accelerata della malattia (8).

Alcuni trials clinici hanno dimostrato le potenzialità dei corticosteroidi in quadri di ARDS non virale, prevalentemente secondaria a polmonite o sepsi (10).

I corticosteroidi sono stati ampiamente utilizzati anche nella SARS e nella sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) con risultati però contrastanti (11).

Le prove per sostenere o scoraggiare l'uso dei corticosteroidi in queste condizioni sono state, comunque, deboli per mancanza di dati provenienti da studi randomizzati e controllati sufficientemente potenti.

È probabile che l'effetto benefico dei glucocorticoidi nelle infezioni respiratorie virali gravi dipenda dal *timing* di somministrazione, dal dosaggio e dalla tipologia di paziente. Anche il loro utilizzo nel COVID-19 è stato oggetto di controversia: se da un lato, all'inizio della pandemia, Russell e coll. (12) ne controindicavano l'utilizzo, Salton evidenziava una riduzione della mortalità e della dipendenza dal ventilatore nei pazienti trattati con metilprednisone (13).

La migliore evidenza diretta a sostegno della terapia corticosteroidica nel COVID-19 grave è stata recentemente pubblicata su JAMA. Infatti, la metanalisi prospettica “*Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta Analysis*”, condotta dal *WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group* (14), aveva come obiettivo primario quello di stimare l’associazione tra la somministrazione di corticosteroidi, rispetto allo standard di cura, e la mortalità per tutte le cause a 28 giorni in pazienti ospedalizzati in condizioni critiche con COVID-19 sospetto o confermato. L’*end-point* secondario era l’insorgenza di eventi avversi. La meta-analisi finale ha analizzato i risultati di 7 trials clinici (15-19) per un totale di 1.703 pazienti provenienti da paesi di 5 diversi continenti, classificando gli studi in base al farmaco corticosteroidico utilizzato nel gruppo di intervento. I dosaggi utilizzati andavano dai 6 mg/die di desametasone del *Recovery trial*, ai 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per altri 5 giorni del trial *Dexa-Covid19*, ai 200 mg/die di idrocortisone per 4 giorni poi 100 mg per 2 giorni, poi 50 mg/die per 2 giorni del trial *Cape-Covid*, ai 40 mg ogni 12 ore di 6-metilprednisolone per 5 giorni del trial *Steroids-SARI* (5) (Tabella 1).

Tabella 1.

Trial	Principio attivo utilizzato	Dosaggio/modalità somministrazione/durata trattamento	N° totale pazienti arruolati	Bibliografia
Recovery Trial	Desametasone (Dexa)	6 mg per os o ev per massimo 10 giorni	6.425	RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2021436
Metcovid	Metilprednisone (MP)	0,5mg/kg/die ev per 5 giorni	416	Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, for the Metcovid Team. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2020;
Codex	Desametasone (Dexa)	20 mg/die ev per 5 giorni poi 10mg/die per altri 5 giorni	350	Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB. Effect of

				dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. JAMA. 2020; 324:1307-16.
Remap-cap	Idrocortisone (Hydro)	50 mg ev ogni 6 h per 7 giorni	400	Angus DC, Derde L, Al-Beidh F. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA. 2020; 324:1317-29
Cape Covid	Idrocortisone (Hydro)	200 mg di idrocortisone al giorno per 7 giorni e poi una graduale riduzione per un totale di 14 giorni di terapia.	149	Dequin PF, Heming N, Meziani F, CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020; 324:1298-306.

L'utilizzo di dosaggi non equiparabili tra principi attivi con caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche differenti risulta essere un *bias* importante. Nonostante questo, i risultati hanno mostrato che la somministrazione dei corticosteroidi era associata ad una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni dopo la randomizzazione, anche se solo il *Recovery trial* mostrava una *Odds ratio* statisticamente significativa (OR=0.59, 95% CI=0.44-078), essendo negli altri l'OR variabile da 0.46 a 4. Questo ha finito per imporre l'uso del desametasone nei pazienti critici. È risultata clinicamente rilevante l'osservazione che la OR risultava statisticamente significativa per soggetti di età > 60 anni, di sesso maschile, ma non in quelli con età < 60 aa, con risultati simili nei maschi e nelle donne. Altro

dato rilevante, l'OR risultava significativo (0.64) in chi aveva una durata dei sintomi > 7 gg, rispetto a chi aveva una durata dei sintomi < 7 gg (OR=1.07).

Questi dati ancora una volta suggeriscono che nella fase della replicazione virale più marcata (7-8 gg) gli steroidi sono inutili o persino dannosi.

Interessante il dato che, nonostante le comorbidità, il maggior numero di eventi avversi gravi si è verificato nel braccio di pazienti randomizzati a ricevere terapie standard piuttosto che corticosteroidi. Fra i limiti dello studio vengono annoverati la natura non in cieco dei trials, la segnalazione e definizione di eventi avversi gravi, che non ha consentito un'analisi puntuale per questo *end-point* secondario, l'arruolamento di soli pazienti adulti, la conduzione degli studi prevalentemente in contesti nazionali ad alto reddito.

Gli autori dello studio hanno concluso che questa meta-analisi prospettica di studi clinici in pazienti con COVID-19 in condizioni critiche, dimostra che la somministrazione di corticosteroidi sistemici in pazienti critici è associata ad una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni, in confronto alla terapia standard, senza un aumento del rischio di grandi eventi avversi.

Nel settembre del 2020 l'OMS (20, 5) esprimeva il suo parere favorevole suggerendo l'utilizzo dei corticosteroidi: - nei pazienti con COVID-19 "critico", ovvero pazienti con ARDS, sepsi, shock settico o altre condizioni che richiedano supporti come la ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) o la terapia vasopressoria (5); - nei pazienti con COVID-19 "grave", dove la severità è riferita alla presenza di segni clinici di polmonite con saturazione di ossigeno <90% in aria ambiente, o una frequenza respiratoria >30 atti/minuto o a segni di grave distress respiratorio.

Le linee guida riportano poi una 'raccomandazione condizionale' al non utilizzo della terapia steroidea nei pazienti con forme di COVID-19 non gravi indipendentemente dall'ospedalizzazione, ma soprattutto nella fase della replicazione virale più intensa.

I dati provenienti dai differenti studi clinici riguardanti principalmente desametasone e idrocortisone, ed in misura minore il metilprednisolone, non permettono di porre un'indicazione preferenziale ad un principio attivo rispetto ad un altro. Riguardo il dosaggio da utilizzare al momento non ci sono dati che mostrino una maggiore efficacia di dosi elevate rispetto a dosi ridotte. Da indicazione del CHMP (20), per il desametasone il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. È certo, comunque, che la potenza farmacologica antinfiammatoria e la emivita farmacologica dovrebbero almeno essere equiparate fra i diversi tipi di steroide per poter confrontare i risultati clinici.

Pertanto, le linee-guida IDSA e l'AR-CHMP suggeriscono dosaggi equivalenti per gli altri corticosteroidi, in particolare metilprednisolone 32 mg, prednisone 40 mg e idrocortisone 160 mg (20, 21).

La somministrazione può essere sia orale che endovenosa ma, tenendo conto di una possibile riduzione dell'assorbimento nel paziente critico, quest'ultima modalità sarebbe preferibile.

La durata del trattamento nella maggior parte degli studi è stata generalmente breve, variando tra un minimo di 5 e un massimo di 14 giorni.

Un particolare interesse è stato rivolto agli steroidi per via inalatoria. Un recente trial randomizzato ha dimostrato che la somministrazione di 800µg di Budesonide al giorno, in pazienti a domicilio, comportava meno rischi di ospedalizzazione ed insufficienza respiratoria in confronto a pazienti trattati con terapia standard basata su Paracetamolo o FANS (ibuprofene o ASA) (22). Il supporto biologico a questa via di somministrazione rispetto alla via sistemica risiederebbe nella capacità degli steroidi inalatori di ridurre l'espressione di ACE 2 e di TMPRSS2 negli pneumociti di tipo 2 ed in

una diretta attività antivirale sui *Coronaviridae* (23). Per raccomandare a domicilio l'uso di steroidi per via inalatoria, che hanno un effetto diretto sulla sintesi ed espressione di Interferon- α/β /gamma, fondamentali nella risposta immune innata precoce, è necessario attendere i trials controllati attualmente in corso (ClinicaTrials.Gov).

Conclusioni. I corticosteroidi rappresentano una terapia a basso costo, globalmente disponibile e facilmente accessibile a tutti. Le iniziali perplessità della comunità scientifica sull'utilizzo dei corticosteroidi nel trattamento del COVID-19 sono state cancellate dai dati provenienti da diversi trials clinici che, dimostrando la loro sicurezza ed efficacia nel regolare le vie di infiammazione-coagulazione-fibroproliferazione (24, 25), hanno portato ad una loro raccomandazione nelle forme di malattia severa o critica. Tuttavia, sono necessari ulteriori dati clinici per definire il loro corretto *timing* di utilizzo, la dose, la modalità di somministrazione, la durata e la riduzione della dose in base alla risposta clinica e per valutare l'impatto della interazione tra la terapia corticosteroidica e altre terapie COVID-19.

Take home message: *I casi più severi di COVID-19 sono espressione di una massiva tempesta citochinica, che avverrebbe in risposta alla replicazione virale non controllata dalla immunità innata. I corticosteroidi rappresentano una terapia a basso costo, globalmente disponibile e facilmente accessibile a tutti. Per il loro potente effetto antinfiammatorio, i corticosteroidi sono stati utilizzati, da soli o in associazione ad altre terapie, in patologie simili al COVID-19 tra cui SARS, MERS, influenza grave, polmonite acquisita in comunità, con risultati controversi. Recenti trials clinici hanno dimostrato, nei pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza respiratoria severa-critica, una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni con terapia steroidea, rispetto all'utilizzo della terapia standard, senza un aumento del rischio di eventi avversi maggiori. L'OMS non raccomanda l'utilizzo di steroidi nei pazienti con forme severe-critiche. Non vi sono studi di confronto che facciano optare per un principio attivo rispetto ad un altro. Lo steroide più utilizzato è il desametasone al dosaggio di 6 mg/die per 10 gg di trattamento.*

Note bibliografiche

1. Azkur AK, Akdis M, Azkur D. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75:1564-81.
2. Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S. et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. *Europ.J.Clin.Invest*. 2020;50:e13342.
3. Ruan Q, Yang K, Wang W. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46:1294-7.
4. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506.
5. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, Tateda K, Hiramatsu K, Kadota JI. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1):20935. doi: 10.1038/s41598-020-78054-2. PMID: 33262415; PMCID: PMC7708623.
6. Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS *European Respiratory Journal* 2003; 22 (42 suppl) 57s-64s.
7. Arabi YM, Chrousos GP, Meduri GU. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med* 2020;46: 2067-2070.
8. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 2009;136:1631-1643.

9. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, Marik PE, Meduri GU, Olsen KM, Rochweg B, Rodgers SC, Russell JA, Van den Berghe G (2017) Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multispecialty task force of the society of critical care medicine (SCCM) and the European society of intensive care medicine (ESICM). *Intensive Care Med* 43:1781–1792.
10. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8:267-76.
11. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757-767.
12. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473-5.
13. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2020.
14. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Møller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-1341.
15. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, for the Metcovid Team. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIB, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1177.
16. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1307-16.
17. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:1317-29.
18. Dequin PF, Heming N, Meziani F, CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1298-306. DOI.
19. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2021436.
20. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc.
21. World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19. 2020.
22. Ramakrishnan S., Nicolau DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Rep.Med*. 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
23. Finney LJ, Glanville N, Hugo Farne H et al., Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:510-9.
24. Meduri GU, Chrousos GP. General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections. *Front Endocrinol* 2020;11:161.
25. Jalkanen J, Pettila V, Huttunen T, Hollmen M, Jalkanen S. Glucocorticoids inhibit type I IFN beta signaling and the upregulation of CD73 in human lung. *Intensive Care Med* 2020.

7. Anti-JAK - Inibitori delle Janus kinasi: quando e perché

Cantini F, Birra D, Moscato P

Molte delle citochine implicate nella reazione iper-infiammatoria in corso di COVID-19, IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IL-22, IL-23 e IFN- γ esercitano la loro azione attraverso l'attivazione delle Janus kinasi (JAKs). L'elevata espressione di STAT3 fosforilata nelle criobiopsie di pazienti con polmonite COVID, lieve-moderata (1) e la dimostrazione di alta espressione di STAT-1 e STAT-3 nei tessuti di pazienti deceduti per COVID-19 rappresentano un fortissimo razionale per intervenire sulla severa infiammazione secondaria alla infezione da SARS.CoV2 (2).

Questo ha rappresentato il razionale per l'impiego di farmaci con azione di blocco delle JAKs, tra cui i farmaci a somministrazione orale ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib. Questi farmaci sono disponibili in Oncoematologia per la terapia delle sindromi mielodisplastiche e nella policitemia vera ed in Reumatologia per la terapia dell'artrite reumatoide.

Ruxolitinib (inibitore delle JAK1/2). Alcuni studi in aperto sull'impiego di ruxolitinib alle dosi di 10 o 15 mg/die in serie cliniche numericamente assai limitate di pazienti con forme moderato-severe di COVID-19 riportavano l'efficacia del farmaco nel migliorare lo stato della malattia, la percentuale di ammissione in terapia intensiva e la mortalità (3-5). Questi risultati incoraggianti sono stati disattesi da 2 studi randomizzati, in doppio cieco, contro placebo controllati. Il primo studio, condotto in Cina su 40 pazienti, dimostrava l'inefficacia del farmaco (6), mentre il secondo, sponsorizzato da Novartis, con l'impiego di ruxolitinib, non ha permesso di raggiungere l'obiettivo primario costituito dalla riduzione dei pazienti che richiedevano intubazione e dalla riduzione della mortalità (7).

Tofacitinib (inibitore delle JAK 1/2/3) ed upadacitinib (inibitore della JAK-1). Dei 5 studi condotti con tofacitinib e registrati sul portale Clin Trial Gov, è stato recentemente pubblicato il trial STOP-COVID, i cui risultati, come atteso, sono stati molto favorevoli, con una riduzione della mortalità dal 29% al 18.1% del braccio trattato con *Standard of Care* (SOC) (Risk Ratio 0.65, CI 0.41-0.97, p=0.04), soprattutto nei pazienti in OS 6 (8).

Baricitinib (inibitore delle JAK 1/2). L'evidenza dell'efficacia di baricitinib nella polmonite moderata-severa da COVID-19 è stata riportata per la prima volta in Italia. In uno studio pilota monocentrico su 12 pazienti (8) e successivamente in uno multicentrico su 113 pazienti (9), baricitinib risultava efficace nel ridurre la percentuale di ammissioni in terapia intensiva e la mortalità. Risultati analoghi di efficacia di baricitinib sono stati pubblicati successivamente da altri Autori (10-14). Sulla base di questi dati, il *National Institute of Health* (NIH) – *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) ha disegnato uno studio in doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato in 1.033 pazienti ospedalizzati per valutare l'efficacia di baricitinib 4 mg/die in combinazione con remdesivir rispetto al gruppo di controllo trattato solo con remdesivir (15). L'impiego di baricitinib è risultato efficace nel ridurre in maniera significativa il tempo medio di guarigione (7 giorni vs 8; p= 0.03). La severità di malattia era valutata mediante una scala ordinale con punteggio da 1 ad 8. Come evidenziato in un recente editoriale (16), l'efficacia di baricitinib è risultata elevata in pazienti con punteggio 5 e soprattutto 6 (pazienti non intubati, che richiedevano supporto di ossigeno a basso o ad alto flusso), con riduzione del tempo di guarigione di 8 giorni rispetto al gruppo di controllo e riduzione significativa della mortalità. Pertanto, questo dato indica chiaramente il posizionamento del farmaco nella terapia del COVID-19 soprattutto nella forma con OS 6. Da notare che solo una piccola quota di pazienti con *score* 5 o 6 faceva uso di steroide. Negli studi citati il trattamento con baricitinib si è dimostrato sicuro.

Trials in corso (17) e risultati dello studio baricitinib+terapia standard vs terapia standard+placebo (studio COV-BARRIER) (18), hanno dimostrato che l'*end-point* primario dello studio (1.520 pazienti randomizzati), costituito dalla proporzione dei pazienti che progredivano verso una malattia severa, non è stato raggiunto, ma nel gruppo trattato con baricitinib risultava una riduzione della mortalità del 38% rispetto al gruppo di controllo nei pazienti in OS 5-6 (p=0.0018). La riduzione della mortalità era più pronunciata nei pazienti con *score* 6 della scala ordinale NIAID (p-value=0.0065). Da sottolineare che circa l'80% dei pazienti di entrambi i gruppi ricevevano desametasone: pertanto i risultati hanno evidenziato la superiorità del trattamento combinato con baricitinib. La frequenza degli eventi avversi nei due gruppi era sovrapponibile. Questi risultati hanno indotto l'NIH a posizionare Baricitinib tra i farmaci con autorizzazione di emergenza (EUA) nelle polmoniti OS 5-6.

Take home message: *Sulla base dell'evidenza scientifica, nei pazienti con polmonite COVID-19 moderata-severa (pazienti che richiedono ossigeno-terapia non invasiva ad alto flusso, soprattutto Scala Ordinale NIAID 6) appare giustificato l'impiego di baricitinib alla dose di 4 mg/die/os.*

Note bibliografiche

1. Doglioni C, Ravaglia C, Chilosi M et al. COVID-19 interstitial pneumonia: histological and immunohistochemical features of cryobiopsies. *Respiration* 2021, DOI: 10.1159/000514822.
2. Nie, X, Qian L, Sun R et al et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. *Cell* 184, 775-791 e714 doi:10.1016/j.cell.2021.01.004.
3. Vannucchi AM, Sordi B, Morettini A, et al. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study. *Leukemia*. 2020:1-13.
4. Giudice V, Pagliano P, Vatrella A, et al. Combination of Ruxolitinib and Eculizumab for Treatment of Severe SARS-CoV-2- Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Controlled Study. *Front Pharmacol*. 2020;11:857.
5. D'Alessio A, Del Poggio P, Bracchi F, et al. Low-dose ruxolitinib plus steroid in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Leukemia*. 2021;35:635-638.
6. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:137-146.e3.
7. Novartis. Novartis provides update on RUXCOVID study of ruxolitinib for hospitalized patients with COVID-19. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-ruxcovid-study-ruxolitinib-hospitalized-patients-covid-19>.
8. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *New Engl.J.Med*. 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2101643.
9. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D, Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;81:318-356.
10. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020;81:647-679.
11. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130:6409-6416.
12. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med* 2020;12:e12697.
13. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, et al. Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa879.
14. Stebbing J, Sánchez Nieves G, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv* 2021;7:eabe4724.

15. Hasan MJ, Rabbani R, Anam AM, Huq SMR. Additional baricitinib loading dose improves clinical outcome in COVID-19. *Open Med (Wars)* 2020;16:41-46.
16. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795-807.
17. Goletti, D, Cantini F. Baricitinib Therapy in COVID-19 Pneumonia - A Unmet Need Fulfilled. *N Engl J Med* 384;9:867-869.
18. Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). *Clin Trial Gov*.
19. Marconi VC, Ramanan AV, De Bono S et al. Baricitinib plus standard of care for hospitalized adults with COVID-19. *MedRxiv* 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934>.

8. Anti-IL6: quando e perché

Benucci M, Damiani A, Bartoli F, Fiori G, Li Gobbi F, Gremese E

Le manifestazioni più gravi dell'infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19 con grave danno polmonare o shock settico o insufficienza multiorgano), avvengono, come detto, nel contesto di una "Sindrome Iper-infiammatoria". Lo studio più dettagliato ad oggi prodotto (1), in una coorte di 1.484 pazienti ricoverati negli Ospedali di New York City, seguiti in un *follow-up* di 41 giorni dopo il ricovero ed i cui risultati sono stati poi validati in una coorte successiva di 231 pazienti – ha dimostrato che dopo la normalizzazione per severità di malattia, ipossia, comorbidità e *biomarkers* di laboratorio della infiammazione, i livelli sierici di IL6 e TNF α rimanevano predittori indipendenti e significativi della severità di malattia e della successiva morte. Di particolare interesse risultava l'analisi in merito a quale parametro immunologico poteva essere di utilità clinica per stratificare i pazienti in relazione alla sopravvivenza finale, indipendentemente dai noti parametri (febbre, saturazione di O₂, atti respiratori, score di severità). È risultato che i livelli di IL6 (e di IL8) correlavano strettamente con la scala di severità che considerava CT (Tomografia computerizzata) del torace, CrCL (*Clearance* Creatinina), Ventilazione assistita meccanica (IMV) e uso di farmaci vasoattivi, mentre TNF α non distingueva pazienti moderati e severi, ma correlava soltanto con insufficienza multi-organo. Gli autori concludevano quindi che IL6 e TNF α risultavano sicuri predittori di decorso e prognosi, con IL6 più informativa per una stratificazione (1). Il valore predittivo di *outcome* dei livelli sierici di IL6 era stato documentato in vari studi non controllati.

Da ciò era nato l'interesse per le terapie anti-citochiniche/antinfiammatorie per la cura del COVID-19 ed in particolare delle terapie anti IL6 (2). Fra gli agenti bloccanti l'IL6 il Tocilizumab (TOCI), introdotto nei primi anni 2000 per il trattamento di malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide refrattaria e l'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIG) poi esteso (FDA 2017) al trattamento della Sindrome da rilascio di citochine (es. CART-T), ed il Sarilumab (SARI) sono i biologici più studiati e conosciuti per efficacia e sicurezza (3-6).

Oltre ai dati preclinici, che suggeriscono il razionale per l'uso di TOCI nel trattamento del COVID-19, la revisione sistematica della letteratura ha dimostrato come questo abbia dato risultati favorevoli (quando associato alla terapia standard) prevalentemente nelle forme severe-critiche. In particolare, lo studio REMAP-CAP ha valutato le differenze fra pazienti tutti con malattia severa-critica, ammessi in terapia intensiva per ricevere ventilazione meccanica o supporto cardiovascolare (ECMO) e trattati con TOCI (353 pz) e SARI (48 pz) rispetto ad un gruppo di controllo (402 pz) che ricevevano terapia standard. Il numero (mediano) di giorni senza supporto d'organo risultava di 10 per il gruppo TOCI (intervallo interquartile, da 1 a 16), 11 per il gruppo SARI (intervallo interquartile, da 0 a 16) e 0 per il gruppo di controllo (intervallo interquartile, da -1 a 15). Le *Odds ratio* normalizzate erano 1,64 per TOCI (intervallo al 95%, da 1,25 a 2,14) e 1,76 per SARI (intervallo al 95%, da 1,17 a 2,91), altamente significative. Lo studio ha mostrato miglioramento della sopravvivenza nei gruppi che utilizzavano il recettore dell'IL6 a 90 giorni, con una mortalità del 28% per TOCI, 22,2% per SARI e 35,8% per i controlli ($p < 0.01$) e tutti gli *outcomes* secondari significativamente a favore della terapia anti IL6 (7).

Le raccomandazioni di CDC-NIH sono a favore dell'utilizzo dell'anti-IL6 nelle forme severe-critiche dopo il fallimento del desametasone. A supporto di queste raccomandazioni i trial randomizzati su pazienti con COVID-19 lieve non hanno dimostrato differenze rispetto alla terapia standard (3, 4).

La Società Italiana di Infettivologia e Malattie tropicali (SIMIT - sezione Lombardia) ha proposto, invece, criteri di selezione di pazienti per il trattamento con TOCI, quali: stato febbrile > 72 ore, sintomi per > 7 giorni, elevati livelli di IL6 (> 40 pg/mL), livelli crescenti di D-dimero, proteina C-reattiva, ferritina e/o fibrinogeno, oltre alla necessità di ventilazione assistita (CPAP, NIV o IMV) (8). Gli effetti favorevoli del TOCI sullo stato pro-infiammatorio e pro-coagulante (9) sono chiari e razionali, ma allo stesso tempo un suo ruolo potenziale nel trattamento del COVID-19 (10), nelle diverse fasi della malattia, è solo parzialmente definito. In particolare, il momento ideale di somministrazione del TOCI è del tutto indefinito. Infatti, uno studio in fase di pubblicazione, valutando l'effetto del farmaco somministrato in fase precoce rispetto a una fase più tardiva, dimostrerebbe che per ogni giorno aggiuntivo di ritardo (calcolata come l'intervallo intercorso fra ammissione in degenza alla somministrazione del TOCI) la probabilità di ricevere ventilazione meccanica aumenta in modo indipendente del 21% (IC 95%: [1,08, 1,38], p = 0,002) (11). È chiaro che se questo venisse confermato in uno studio controllato, cambierebbe l'algoritmo terapeutico in modo sostanziale.

L'analisi della letteratura di tutti gli studi con anti-IL6 pubblicati evidenzia una grande eterogeneità nelle coorti studiate e nei dosaggi somministrati (singola dose endovenosa oppure due dosi consecutive) (12). Il *Recovery collaborative group* ha dimostrato in un trial randomizzato che anche in pazienti severi (Scala Ordinale 6) non in ICU, soprattutto nei maschi ed in combinazione con lo steroide, il TOCI aumenta in modo clinicamente significativo (p=0.007) la sopravvivenza e la percentuale di dimissione (13). La meta-analisi di 27 trial controllati ha indotto la WHO a considerare Tocilizumab (e Sarilumab) come farmaci da utilizzare in pazienti con malattia severa OS 6-7 (soprattutto in associazione a DEXA) (14).

In conclusione, i dati ad oggi disponibili derivanti da trial controllati suggeriscono che il target IL6 risulta utile in pazienti con malattia severa-critica, in associazione o al fallimento del desametasone. L'utilizzo in fase moderata precoce non ha, ad oggi, evidenze in trial controllati.

Take home message: *La terapia anti-IL6 è consigliata ad oggi nei pazienti con malattia severa e/o critica secondo la Scala Ordinale e secondo i criteri di Berlino, in associazione al o al fallimento del Desametasone.*

Note Bibliografiche

1. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine* 2020;26:1636–1643.
2. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020; e2141.
3. REMAP-CAP Investigators, Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
4. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383: 2333-44.
5. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:24-31.
6. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181:41-51.

7. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, et al. GEMELLI AGAINST COVID-19 Group. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020;27: 100553.
8. SIMIT. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19. <https://www.simit.org/news/11-vademecum-per-la-cura-delle-persone-con-malattia-da-covid-19>. Published 2020. [Accessed June 29, 2020].
9. Levi M. Tocilizumab for severe COVID-19: a promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med*. 2020;76: 21-2.
10. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:32-40.
11. Petrak R, Skorodin N, Van Hise NW, Fliegelman RM, Pinsky J, Didwania V, et al. Tocilizumab as a therapeutic agent for critically ill patients infected with SARS-CoV-2. *Clin.Transl.Science* 2020.
12. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 2021:thoraxjnl-2020-215266.
13. RECOVERY Collaborative Group: Tocilizumab in patients admitted to hospital with Covid-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-45.
14. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA* 2021. doi:10.1001/jama.2021.11330.

9. Long-COVID: cosa fare e cosa proporre

Ferraccioli G, Lapadula G

Come in tante infezioni virali, i postumi della infezione SARS-CoV-2 possono persistere anche per mesi e si manifestano con sintomi che possono colpire vari organi ed apparati. Un recente lavoro pubblicato su *Nature Medicine* riporta sintomi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico quali stanchezza, debolezza muscolare, dolori articolari, declino della qualità di vita, ma anche dispnea, tosse persistente, necessità di ossigeno, palpitazioni e dolori toracici, manifestazioni tardive tromboemboliche, nefropatia cronica e, a rendere tutto più complesso, ansia o depressione, disturbi del ritmo del sonno, cefalea, difetti cognitivi e sindromi traumatiche da stress. Dal punto di vista patogenetico, infezione diretta delle cellule dell'organo interessato, infiammazione sistemica persistente, neuroinfiammazione e neurodegenerazione, microangiopatia trombotica sono considerati i meccanismi più importanti (1).

È evidente che in questa ottica necessitiamo di biomarcatori che possano dare informazioni sul target eventuale da trattare farmacologicamente e questo è oggetto di intensi studi. I pazienti affetti da malattie autoimmuni infiammatorie e quelli affetti da artriti infiammatorie dovranno ancora di più continuare le loro terapie con la massima aderenza e compliance.

Quali le percentuali di sintomi post-COVID? Nella stessa *Review* è riportato che di 488 pazienti che avevano avuto l'ospedalizzazione e che venivano interrogati per via telefonica per capirne le condizioni a domicilio, dopo 2 mesi, il 32.6% riportava sintomi persistenti, il 18.9% nuovi sintomi (il 22.9% riportava dispnea, il 15.4% tosse, e il 13.1% ipo-ageusia). In uno studio italiano su 143 pazienti (età media 56 aa, femmine 37%), a 60 gg dalla dimissione, l'87.4% riferiva ancora sintomi, dei quali il 53.1% astenia, il 43.4% dispnea, il 27.3% artralgie ed il 21.7% dolori toracici (2).

Si tratta dunque di una quota importante, che deve essere meglio precisata nel medio lungo termine, ma è evidente che il *follow-up* in queste sequele ha un ruolo molto importante. Emergono sempre maggiori evidenze che si tratta di una patologia caratterizzata da disregolazione del sistema immunitario, che va considerata come una immunopatologia e che dovrebbe essere inquadrata alla stregua della sindrome da stanchezza cronica-*overlap* malattia autoimmune indifferenziata, per non incorrere nell'errore di sottoporre pazienti a molteplici visite specialistiche ognuna orientata sull'eventuale organo bersaglio (3, 4).

Suggerimenti: *Il follow-up deve essere effettuato per definire strategie terapeutiche adeguate e personalizzate sulla base delle manifestazioni cliniche specifiche e delle comorbidità. La multidisciplinarietà appare fondamentale.*

Note bibliografiche

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.*2021.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F, & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324; 603-605.
3. Bergamaschi L, Mescia F, Turner L et al. Early immune pathology and persistent dysregulation characterise severe COVID-19. *medRxiv preprint doi:https://doi.org/10.1101/2021.01.11.20248765.*
4. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al.: Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network. United States March-June 2020, *Morbidity and Mortality Weekly Report.*

ELENCO AUTORI

- Alivernini S* – Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma
- Bartoli F* – Università degli Studi di Firenze
- Bazzichi L* – Università degli Studi di Pisa
- Benucci M* – Ospedale S. Giovanni di Dio, Azienda USL-Toscana Centro – Firenze
- Birra D* – Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D’Aragona – Salerno
- Cantini F* – Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Centro, Ospedale di Prato
- Cricelli C* – SIMG Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
- Damiani A* – Ospedale S. Giovanni di Dio, Azienda USL-Toscana Centro – Firenze
- Ferraccioli G* – Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma
- Fiori G* – Università degli Studi di Firenze
- Goletti D* – Istituto per le Malattie Infettive L. Spallanzani – Roma
- Grattagliano I* – SIMG Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
- Gremese E* – Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli-IRCCS – Roma
- Laganà B* – Università La Sapienza - Ospedale S. Andrea – Roma
- Lapadula G* – Università degli Studi di Bari
- Li Gobbi F* – Ospedale S. Giovanni di Dio, Azienda USL-Toscana Centro – Firenze
- Lora Aprile P* – SIMG Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
- Marotto D* – Ospedale P. Dettori - Tempio Pausania, Sardegna
- Medea G* – SIMG Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
- Moscato P* – Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D’Aragona – Salerno
- Nicastri E* – Istituto per le Malattie Infettive L. Spallanzani – Roma
- Picchianti Diamanti A* – Università La Sapienza - Ospedale S. Andrea – Roma
- Rossi A* – SIMG Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
- Sarzi Puttini P* – Università degli Studi di Milano, Ospedale Sacco – Milano
- Tavoni A* – Università degli Studi di Pisa