

Approfondimenti sulla terapia domiciliare del COVID-19

A cura del Gruppo multidisciplinare collaborativo per il monitoraggio scientifico di COVID-19* e SIMG

Introduzione

Gianfranco Ferraccioli¹,
Giovanni Lapadula²

¹ Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma;

² Università di Bari

La pandemia da SARS-CoV-2 ha colpito finora oltre 140 milioni di persone nel mondo, superando i 3.000.000 di morti. Pur non potendo stabilire con precisione i tassi di diffusione dell'infezione a causa dell'alta prevalenza di soggetti asintomatici tra quelli infettati, è incontestabile il fatto che si tratta di una infezione che porta alla morte il 2,14% dei soggetti con infezione accertata¹. Le statistiche del *Center for Disease Control* (CDC) in USA, pesantemente colpiti 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 *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)². Nell'attesa che la vaccinazione di massa consenta di evitare la malattia sintomatica e l'accesso all'ospedale, l'assistenza viene portata a domicilio con delle terapie sintomatiche. In

rari casi, in pochi giorni se non poche ore il quadro può esplodere rapidamente e in queste situazioni l'accesso in ospedale è inevitabile. La comprensione delle varie fasi della malattia può perciò aiutare a comprendere meglio come impostare le terapie correttamente.

Fasi della malattia

È ormai stabilito che si possono riconoscere almeno tre fasi dal punto di vista biologico-clinico: la **fase 1** è quella dell'infezione delle alte vie respiratorie e, in seguito, delle basse vie respiratorie, e quella della replicazione virale più marcata. I meccanismi che consentono al virus SARS-CoV-2 di penetrare negli pneumociti di tipo 2, mediante il recettore ACE2 e l'attivazione di TMPRSS2 (serinproteasi transmembrana serin proteasi 2), e successivamente nelle altre cellule (endoteliali, macrofagi ecc.) sono stati oggetto di molteplici studi^{3,4} (Fig. 1). Molto importante è stato lo studio del periodo di replicazione in pazienti asintomatici (PA) rimasti tali e pazienti asintomatici divenuti poi sintomatici (PAd). È stato dimostrato che il periodo replicativo è di 7-8 giorni (CI-5-16)⁵. La **fase 2** è quella in cui inizia la risposta infiammatoria, prevalentemente a

livello alveolo-capillare, scatenata dai polimorfonucleati, importanti nella fase iniziale e nel mantenimento della flogosi innata⁶ e dei monociti, richiamati a livello alveolare dalle chemokine ivi liberate. In questa fase può avvenire la *clearance* dell'agente infettivo, che alberga oltre che negli pneumociti di tipo 2 anche nei macrofagi alveolari⁷, oppure prende il sopravvento la cascata citochinica che porta all'ARDS^{8,9}. La malattia può evolvere in una **fase 3**, in cui l'insufficienza respiratoria severa e critica richiede la ventilazione meccanica. Se la terapia della fase 3 ha ormai acquisito un algoritmo terapeutico riconosciuto (*National Institutes of Health*, NIH – ha stilato le proprie raccomandazioni sulla base di precise evidenze)¹⁰, le fasi 1 e 2 non sono oggi altrettanto ben definite. In uno studio su una coorte molto ampia di pazienti (1484 pazienti ospedalizzati, confrontati con una coorte di pazienti con polmonite non-COVID e riconfermati su una coorte indipendente) emerge che i livelli di molte citochine, ma in particolare di IL-6, TNF e IL-8 correlano con l'outcome più severo e con la mortalità, suggerendo uno stretto *link* tra la severità della risposta infiammatoria e il decorso della malattia¹¹. È acclarato che l'infezione da SARS-CoV-2 stimola una cascata

* 111 Specialisti in Reumatologia, Immunologia Clinica, Malattie Infettive, Medicina Interna.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Gruppo multidisciplinare collaborativo per il monitoraggio scientifico di COVID-19 e SIMG, a cura di. La terapia domiciliare del COVID-19. Rivista SIMG 2021;28(2):12-22.

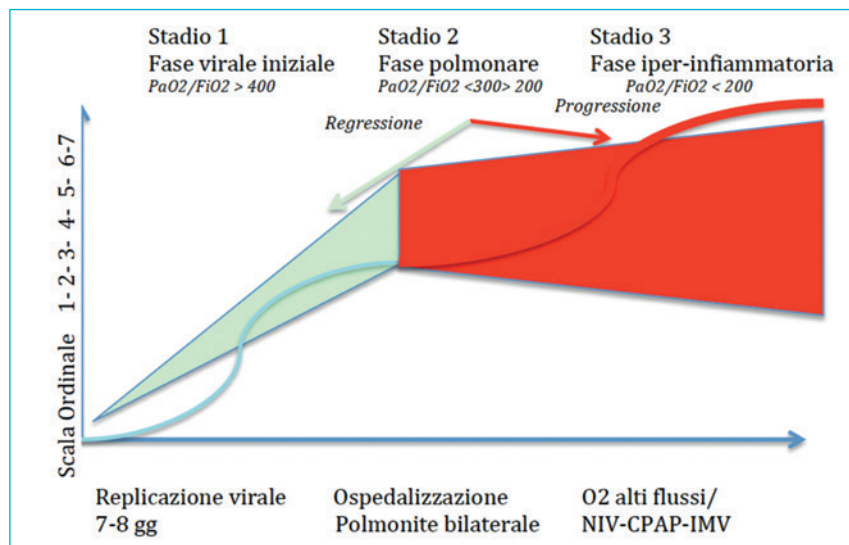
© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.
Fasi della malattia di COVID-19.



infiammatoria JAK-STAT dipendente, che coinvolge AT2, macrofagi, cellule endoteliali, cellule *natural killer*, linfociti, e la severità dell'infiammazione determina l'evoluzione della malattia¹² (Fig. 1).

È sulle terapie di queste fasi che vorremmo focalizzare la nostra attenzione e portare le nostre conoscenze dei farmaci antinfiammatori, argomentate sulla base delle evidenze in letteratura, considerando cosa avviene in un paziente con una malattia reumatica che presenti un'infezione da SARS-CoV-2. Le linee terapeutiche per questi malati dovrebbero a nostro avviso essere estese alla popolazione generale, per qualsiasi paziente con COVID-19 sintomatico.

Bibliografia

- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *Weekly* 2020;69:458-464.
- 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;323:1545-1546.
- 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.

- 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.
- Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;96:288-290.
- Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima ÉA, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol* 2021;90:107233.
- 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.
- 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;368:473-474.
- 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.
- National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- 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.
- Satarker S, Tom AA, Shaji RA, et al. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in

COVID-19 Therapy. *Postgrad Med* 2020;1-19. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1855921>

FANS-acido acetilsalicilico: quando e perché

Elisa Gremese,
Gianfranco Ferraccioli

Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Nella fase della replicazione virale, l'infezione da SARS-CoV-2 può indurre sintomi infiammatori (febbre, mialgie, faringodinia, ipogeusia, anosmia, epigastralgie ecc.) 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 e, in assenza di insufficienza respiratoria (saturazione di ossigeno nel sangue, $SpO_2 > 92\%$), può rimanere nella sua abitazione. La sintomatologia viene normalmente alleviata con l'uso di farmaci sintomatici, ossia di farmaci analgesici antinfiammatori, e le linee suggerite da SIMG, in collaborazione con SIMIT (Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali), indicano nei farmaci antinfiammatori (inclusi acido acetilsalicilico e 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:

- l'uso di ASA è associato a una ridotta mortalità e a un minor rischio di ARDS nei pazienti critici non COVID^{1,2};
- una recente metanalisi dimostra che non vi è associazione tra l'uso di ASA e la mortalità nei pazienti COVID, dunque non è certamente un rischio;
- studi retrospettivi sui pazienti in terapia con ASA indicano che nei soggetti con comorbidità vi era un minor rischio di progressione della malattia COVID^{4,5}.

Sono soprattutto le basi biologiche della malattia che fanno pensare a un suo uso motivato e razionale. Un recentissimo studio canadese (in pubblicazione) dimostra

che il polmone dei pazienti che richiedono la ventilazione meccanica, confrontato con soggetti di controllo, presenta una vera tempesta lipidica, con un incremento sia di mediatori eicosanoidi pro-infiammatori (trombossano TXB2 >> prostaglandina PGE2 ~ 12-HHTrE > PGD2, leukotriene LTB4) che antinfiammatori (lipoxina LXA4 >> resolvina RvD4, RvD5, RvD2, RvD1) ⁶. È definitivamente documentata nelle varie fasi COVID una immunotrombosi, con una attivazione piastrinica molto marcata ⁷ che può essere controllata da ASA; l'attivazione piastrinica, infatti, è associata a un rischio aumentato di mortalità cardiovascolare e ASA riduce TXA2, aumenta la fibrinolisi e aumenta la LXA4 ^{8,9}. Il razionale biologico e farmacologico per somministrarla *ab initio* è molto robusto. Il dosaggio di ASA da utilizzare in prevenzione primaria è 75 mg/die, ma il dosaggio di 325 garantisce anche l'attività fibrinolitica, mentre per l'effetto anti-prostaglandinico sono necessari dosaggi di 1 g ogni 6-8 ore ¹⁰. I vari trial 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 (farmaci antinfiammatori non steroidei), tra cui l'ibuprofene, il 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 di COVID-19, erano emerse alcune perplessità sull'utilizzo dei FANS in questa malattia. Tuttavia, queste nascevano da delle ipotesi patogenetiche, che evidenziavano il 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'ACE2 e quindi l'ingresso intracellulare del virus, ma questo è stato poi 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 coronavirus ¹⁴. In questo contesto, i FANS sono stati ritenuti capaci di inter-

ferire con la risposta immunitaria contro SARS-CoV-2, ritardando potenzialmente la risoluzione del quadro clinico ¹³. Le conoscenze scientifiche sui meccanismi patogenetici di 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 aventi differenti azioni immunomodulanti ¹⁹. Alcuni FANS, come il naprossene e l'indometacina, esercitano in modelli sperimentali un'attività antivirale. Il naprossene, ad esempio, in modelli murini, 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 sia in vivo in modelli animali ²⁰. L'acetaminofene (paracetamolo) è utilizzato perché agisce sulla sintomatologia lieve eventualmente associata, quale febbre, artromialgie e cefalea. È raccomandato a un dosaggio di 500 mg per os ogni 6 ore (paziente adulto) con un limite di 3 g/die. Ad oggi, nessuno studio ha valutato in modo mirato il ruolo dell'acetaminofene nella possibile modulazione di meccanismi patogenetici del SARS-CoV-2. Alcune evidenze indicano anche delle proprietà antinfiammatorie in modelli animali, per l'inibizione del *pathway* dell'inflammasoma NLRP3 indotta da LPS, oltre che per un'azione di soppressione di citochine pro-infiammatorie tipiche come IL-1β 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 l'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 controindicato l'ASA. Se questo è controindicato o già utilizzato al massimo dosaggio, non vi è controindicazione a somministrare FANS come l'ibuprofene. Ricordiamo che la dose antipiretica di ibuprofene è sino a 1200 mg/die, quella antinfiammatoria da 1800 a 2400 mg/die.

Sebbene i FANS siano diffusamente utilizzati per alleviare i sintomi correlati a stati infiammatori (febbre, dolore e altri sintomi costituzionali) e infettivi, il profilo di sicurezza è inficiato dalla loro 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 si associa a un aumentato rischio di complicanze pleuro-polmonari nei 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 l'uso di FANS e l'outcome dei pazienti affetti da COVID-19 non è stata 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 una sintomatologia come da sospetta COVID-19 ²⁹. Le raccomandazioni NIH suggeriscono che i pazienti affetti da COVID-19 già in terapia con FANS non devono interrompere la

terapia in atto³⁰. Dati preliminari di *real-life* non hanno documentato differenze di outcome in termini di mortalità e/o necessità di supporto ventilatorio nei pazienti in terapia con FANS/acetaminofene fino a 2 settimane prima della diagnosi definitiva di COVID-19³¹. Certamente è controindicata l'auto-prescrizione di FANS, che può influenzare sia positivamente che negativamente la gestione della malattia per i soggetti senza co-morbidità. Per questo motivo una vigilanza continuativa sul cauto utilizzo di FANS e acetaminofene in auto-prescrizione/somministrazione è necessaria soprattutto nei soggetti che possono più facilmente andare incontro a effetti collaterali (anziani, scompenso cardiaco, cirrosi epatica, insufficienza renale, storia di sanguinamenti gastroenterici, malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), malattia diverticolare del colon, asma, ipertensione arteriosa non controllata ecc.)³².

Messaggi chiave

L'acido acetilsalicilico (ASA) è il primo farmaco da utilizzare, in quanto abbinare le proprietà antipiretiche e antiaggreganti necessarie nella fase iniziale (325 mg).

A dosi medio-elevate l'effetto antinfiammatorio contribuisce a controllare l'infiammazione secondaria all'infezione (1 g ogni 6 ore).

Il paracetamolo può essere utilizzato insieme, o in caso di controindicazioni dell'ASA anche insieme ad altri FANS, quali ibuprofene o naprossene.

Bibliografia

- Du F, Jiang P, He S, et al. Antiplatelet therapy for critically ill patients: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Shock* 2018;49:616-624.
- Wang L, Li H, Gu X, et al. Effect of antiplatelet therapy on acute respiratory distress syndrome and mortality in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0154754.
- Salah HM, Mehta JL. Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;142:158-159.
- 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;10.1111/febs.15784. <https://doi.org/10.1111/febs.15784>
- 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. *Anesth Analg* 2021;132:930-941.
- 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* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.04.20242115>
- 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;6:202-218.
- Tehrani S, Antovic A, Mobarrez F, 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.
- 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.
- Abramson SB. Aspirin: Mechanism of action, major toxicities, and use in rheumatic diseases. *Uptodate* 2020. www.uptodate.com
- Bianconi V, Violi F, Fallarino F, et al. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19? *Drugs* 2020;80:1383-1396.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
- 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* 2021;95:e00014-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00014-21>
- Raaben M, Einerhand AWC, Taminiau LJ, et al. Cyclooxygenase activity is important for efficient replication of mouse hepatitis virus at an early stage of infection. *Virol J* 2007;4:55.
- 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.
- Day M. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086.
- Song W-C, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest* 2020;130:3950-3953.
- Conigliaro P, Triggianese P, Perricone C, et al. COVID-19: disCOVERing the role of complement system. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:587-591.
- Riccioni E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
- 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;57:2231-2242.
- 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.
- 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;21:587-597.
- Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Immunopharmacology* 2013;21:201-232.
- Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration. 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.
- 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.
- Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19. *BMJ* 2020;368:m1185.
- Capuano A, Scavone C, Racagni G, et al. NSAIDs in patients with viral infections, including COVID-19: Victims or perpetrators? *Pharmacol Res* 2020;157:104849.
- 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.
- Yew WW, Chang KC, Chan DP. Is there a place for anti-inflammatory therapy in COVID-19? *J Thorac Dis* 2020;12:7076-7080.
- World Health Organization (WHO). Clinical

management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2020 Jan. www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf

³¹ Park J, Lee S-H, You SC, et al. 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, et al. 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.

Anticorpi monoclonali: quando e perché

Stefano Alivernini¹,
Gianfranco Ferraccioli²,
Giovanni Lapadula³

¹ IRCCS-Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma; ² Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; ³ Università di Bari

Il genoma di SARS-CoV-2 codifica 4 proteine strutturali: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapside (N), oltre a delle proteine non strutturali definite accessorie. La proteina S è a sua volta splittata in due componenti, S1 e 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 e il legame inizia un cambiamento della conformazione strutturale di S2, che porta alla fusione virus-cellula ospite e 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 e impedendo l'aggancio ad ACE2. Questo è stato ottenuto mediante degli anticorpi monoclonali diretti contro S. La FDA (*Food and Drug Administration*) 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 + etese-

vimab, ma non dal solo bamlanivimab ³. Su queste basi, l'AIFA ha autorizzato in via preliminare bamlanivimab e bamlanivimab-etesevimab ³ nei soggetti con importanti fattori di rischio. La somministrazione è per i pazienti non ospedalizzati, di età > 12 anni e con peso > 40 kg, con una diagnosi confermata da un tampone molecolare e con una malattia lieve-moderata a rischio di progressione e ospedalizzazione, entro 10 giorni 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 a emodialisi;
- avere il diabete mellito non controllato ($HbA_{1c} > 9,0\%$ 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 una broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o un'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 (ad es. soggetti con tracheotomia, astrostomia, ecc.), asma o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.
- COVID-19 deve essere di recente insorgenza (ma da non oltre 10 giorni) e confermata dalla positività dell'esame virologico diretto per SARS-CoV-2.

Messaggi chiave

Gli anticorpi monoclonali possono risultare fondamentali nel bloccare l'evoluzione della malattia da COVID-19, purché somministrati in tempi molto precoci nei soggetti a rischio non ospedalizzati con una malattia di grado lieve-moderato.

Deve essere ricordato che i trial hanno dimostrato un'efficacia dalla combinazione di due monoclonali, non in monoterapia, e che non vi è stato risultato clinico negli ospedalizzati.

È da ricordare che il trial (ACTIV-3) con bamlanivimab ha dimostrato un'assenza di utilità clinica nei pazienti ospedalizzati ⁵. La combinazione di due monoclonali ha dimostrato invece una qualche maggiore efficacia nel ridurre l'ospedalizzazione dei pazienti a domicilio ^{2,3}. Fondamentale è la precocità della diagnosi da parte del medico di medicina generale (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.

Bibliografia

- 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;384:229-237.
- 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;384:238-251.
- 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
- ⁴ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (GU) Serie generale n. 58 del 9-3-2021.
- ⁵ ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:905-914.

Eparine a basso peso molecolare (EBPM): quando e perché

Ignazio Grattagliano,
Alessandro Rossi,
Pierangelo Lora Aprile,
Gerardo Medea, Claudio Cricelli

Società Italiana di Medicina Generale
e delle Cure Primarie (SIMG)

Nell'aprile 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha incluso le eparine a basso peso molecolare (EBPM) tra i farmaci disponibili per il trattamento del paziente affetto da COVID-19¹. COVID-19 è una malattia particolarmente debilitante, anche per coloro che manifestano 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, può prevenire la disfunzione polmonare micro- e macro-circolatoria e possibilmente limitare il danno d'organo²⁻⁴. 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 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 sia in attesa di un ricovero ospedaliero: 80 mg/die (8000 UI) nei pazienti con una funzione renale normale e un peso corporeo normale (45-100 kg) o con una malattia renale cronica da lieve a moderata (> 30 ml/minuto/1,73 m²); 100 mg/die (10.000 UI) nei pazienti con un peso corporeo elevato (> 100 kg); 40 mg/die (4000 UI) nei pazienti con una malattia renale da moderata a grave o con un basso peso corporeo (< 45 kg)⁵⁻⁷. Infine, resta da dimostrare nei soggetti con COVID-19 se l'uso di EBPM possa contribuire a mitigare la tempesta infiammatoria, come supposto in altre situazioni cliniche⁴. Ricordiamo che le raccomandazioni del *National Institutes of*

Health (NIH) sono di utilizzare l'EBPM solo nei pazienti ospedalizzati a dosi profilattiche (non a dosi intermedie o anticoagulanti). Ciò significa un uso personalizzato⁸.

Messaggi chiave

Le EBPM sono da evitare a domicilio, salvo in casi selezionati per i pazienti allettati con comorbidità ben definite.

Le EBPM devono essere normalmente riservate ai pazienti ospedalizzati e utilizzate solo in dosi profilattiche.

Bibliografia

- 1 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;18:1094-1099.
- 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;13:1087-1095.
- 4 Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, et al. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci* 2015;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 DR, Grattagliano I, Rossi A, 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 National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

Colchicina: quando e perché

Andrea Picchianti Diamanti¹,
Bruno Laganà¹, Antonio Tavoni²

¹ Sapienza Università di Roma, Ospedale S. Andrea, Roma; ² Università di Pisa

Il ruolo dell'immunità innata, dei *polymorphonuclear leukocytes* (PMNs), dei macrofagi alveolari e dei monociti richiamati dalle varie chemochine nell'alveolo è ormai acclarato¹, così come è definito il ruolo dei PMNs nell'innescare il fenomeno della NETosis, che è cruciale nell'indurre il danno microvascolare trombotico che caratterizza la malattia sin dalle prime fasi². Queste premesse biologiche sono state il razionale per utilizzare la colchicina come primo approccio terapeutico nei pazienti sintomatici, a domicilio e oltre. La colchicina è un alcaloide approvato in Italia per il trattamento della gotta e della pericardite acuta e ricorrente, ma è frequentemente utilizzato con dei buoni risultati in alcuni disordini auto-infiammatori, quali la febbre mediterranea familiare e la malattia di Behcet³. 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 β , 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 che sono stati inclusi sono difficili da confrontare, a causa dell'eterogeneità nel disegno dello studio (3 studi randomizzati controllati e 5 osservazionali), nello schema posologico (presenza o meno di una dose di carico giornaliera di 1,2/2 mg, seguita da una dose di mantenimento di 0,5 mg/die, per un periodo variabile tra i 7 e i 28 giorni), nonché nella terapia concomitante (ad es. idrossiclorochina, azitromicina, tocilizumab, remdesivir, ecc.)^{6,9-14}. Tuttavia, come riportato nella revisione sistematica di Hariyanto et al⁶, i dati aggregati dimostrano che la colchicina è associata a una riduzione significativa del tasso di mortalità [odds ratio (OR) 0,43 (95% intervallo di confidenza (IC) 0,34-0,55), p < 0,00001] e a un miglioramento degli

outcome clinici [OR 0,43 (95% IC 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 o all'inizio dell'ospedalizzazione) ⁷.

Tra gli studi controllati randomizzati (RCT), lo studio GRECCO ⁸ ha reclutato 105 pazienti ospedalizzati con COVID-19 moderato/severo, senza necessità di un supporto respiratorio. I pazienti che hanno ricevuto colchicina (dose di carico di 1,5/2 mg e dose di mantenimento di 0,5 mg 2/die) in aggiunta alla terapia consueta (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 *World Health Organization*, WHO), rispetto ai controlli fatti durante l'assunzione della terapia standard (1,8% vs 14%; OR 0,11; 95% IC, 0,01-0,96; $p = 0,02$).

A gennaio 2021 è stato pubblicato il trial COLCORONA, che ha analizzato 4488 pazienti non ospedalizzati affetti da COVID-19, randomizzati a ricevere colchicina (1 mg/die per 3 giorni e 0,5 mg/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 di ospedalizzazione. In particolare, si è osservato un OR statisticamente positivo per una riduzione dell'ospedalizzazione di 0,75 (95% IC, 0,57-0,99), ma la riduzione della ventilazione meccanica di 0,50 (95% IC, 0,23-1,07) e della mortalità di 0,56 (95% IC, 0,19-1,66) hanno superato i limiti dell'intervallo di confidenza significativo. Gli eventi avversi seri sono stati riportati nei gruppi colchicina e placebo rispettivamente nel 4,9% e nel 6,3% ($p = 0,05$) ¹⁴. 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 (ad es. NCT04472611, NCT04539873, NCT04667780, NCT04510038).

Nessun risultato clinico protettivo è stato documentato con ivermectina, idrossiclorochina, azitromicina, sali di zinco.

Messaggi chiave

La colchicina ha dimostrato di poter ridurre l'ospedalizzazione in un trial randomizzato. Non ha indicazione in pazienti ricoverati.

Bibliografia

- 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.
- 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. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>
- Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, et al. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2018;57:i4i11.
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-350.
- 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.
- 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;48:823-830.
- Salah HM, Mehta JL. Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;145:170-172.
- Deffereos 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 trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2013136.
- 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.
- 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.

¹¹ 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.

¹² Pinzón 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.

¹³ Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2021.

¹⁴ 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;2020:219725.

¹⁵ Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1135-1143.

Steroidi: quando e perché

Daniela Marotto¹, Laura Bazzichi², Piercarlo Sarzi Puttini³

¹ Ospedale P. Dettori, Tempio Pausania, Sardegna; ² Università di Pisa; ³ Università di Milano, Ospedale Sacco

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

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

Sin dalla prima fase (i 7-8 giorni dell'inten-

sa replicazione virale), alla base del quadro clinico dell'insufficienza respiratoria, che può evolvere sino alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), vi sarebbe una disregolazione tra le citochine antinfiammatorie e quelle pro-infiammatorie (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12 e TNF- α) a favore di queste ultime, conseguente all'attivazione abnorme di un elevato numero di cellule immunitarie, tra cui neutrofili, monociti, macrofagi e infine linfociti B e T¹⁻⁵.

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 $\kappa\beta$, alla poliubiquitinazione e alla degradazione da parte del proteasoma 26S, che libera NF- $\kappa\beta$ dal complesso NF- $\kappa\beta$ /I $\kappa\beta$. Questo avviene a opera di vari ligandi di *Toll like receptors* (TLRs), tra cui lipopolisaccaridi, DNA, RNA, stress chimici e fisici e citochi-

ne 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), cicloossigenasi (COX), fosfolipasi A2 (PLA2), ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS)⁶. I corticosteroidi, legandosi a degli specifici recettori citoplasmatici GR α (recettore α dei glucocorticoidi attivato), interferiscono attraverso molteplici meccanismi con l'attività del NF- $\kappa\beta$ ⁶, portando alla *down-regulation* dei marcatori di infiammazione, coagulazione e fibroproliferazione attivati dal NF- $\kappa\beta$ sistemico e polmonare⁷⁻⁹, con una risoluzione accelerata della malattia⁸. Alcuni trial clinici hanno dimostrato le potenzialità dei corticosteroidi in quadri di ARDS non virale, prevalentemente secondaria a polmonite o sepsi¹⁰.

I corticosteroidi sono stati ampiamente utilizzati anche nella SARS e nella sindro-

me respiratoria del Medio Oriente (MERS), con risultati però contrastanti¹¹. 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 stata oggetto di controversia: se da un lato all'inizio della pandemia Russell et al.¹² ne controindicavano l'utilizzo, Salton evidenziava una riduzione della mortalità e della dipendenza dal ventilatore nei pazienti trattati con metilprednisone¹³.

La migliore evidenza diretta a sostegno della terapia corticosteroidica nel COVID-19 grave è stata recentemente pubblicata su JAMA (Tab. I). Infatti, la metanalisi pro-

TABELLA I.

Vengono riportati i trial randomizzati controllati con steroidi diversi e i dosaggi utilizzati.

Trial	Principio attivo utilizzato	Dosaggio/modalità somministrazione/durata trattamento	N. totale di pazienti arruolati	Bibliografia
RECOVERY Trial	Desametasone (dexa)	6 mg per os o ev per massimo 10 giorni	6425	RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. N Engl J Med 2021; 384:693-704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436
MetCOVID	Metilprednisone (MP)	0,5 mg/kg/die ev per 5 giorni	416	Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2021;72:e373-e381. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177
CoDEX	Desametasone (dexa)	20 mg/die ev per 5 giorni poi 10 g/die per altri 5 giorni	350	Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. 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;324:1307-1316. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021
REMAP-CAP	Idrocortisone (hydro)	50 mg ev ogni 6 h per 7 giorni	400	Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. 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;324:1317-1329. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022
Cape COVID	Idrocortisone (hydro)	200 mg/die di idrocortisone per 7 giorni e poi una graduale riduzione, per un totale di 14 giorni di terapia	149	Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1298-1306. https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761

spettica¹⁴ 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'endpoint secondario era l'insorgenza di eventi avversi. La metanalisi finale ha analizzato i risultati di 7 trial clinici¹⁵⁻¹⁹, per un totale di 1703 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 dexametazone del RECOVERY trial, ai 20 mg/die per 5 giorni e 10 mg/die per altri 5 giorni del trial DEXA-COVID-19, ai 200 mg/die di idrocortisone per 4 giorni e 100 mg per altri 2 giorni, poi 50 mg/die per 2 giorni del trial CAPE-COVID, ai 40 mg ogni 12 ore di 6-MP per 5 giorni del trial Steroids-SARI⁵. 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 a una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni dopo la randomizzazione, anche se solo il RECOVERY trial mostrava una OR statisticamente significativa (OR = 0,59, 95% IC = 0,44-0,78), essendo negli altri la variabilità della OR variabile da 0,46 a 4. Questo ha finito per imporre l'uso del dexametazone nei pazienti critici. È risultata clinicamente rilevante l'osservazione che la OR fosse statisticamente significativa per i soggetti di età > 60 anni di sesso maschile, ma non in quelli con età < 60 anni, con risultati simili negli uomini e nelle donne. Altro dato molto rilevante è che la OR (0,64) risultava significativa in chi aveva una durata dei sintomi > 7 giorni, rispetto a chi (OR = 1,07) aveva una durata dei sintomi < 7 giorni. Questi dati ancora una volta suggeriscono che, nella fase della replicazione virale più marcata (7-8 giorni), gli steroidi sono inutili o persino dannosi. È interessante il fatto che, nonostante le comorbidità, il maggior numero di eventi avversi gravi si sia 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 trial, la segnalazione e la definizione di eventi avversi gravi, che non hanno consentito un'analisi puntuale per questo endpoint 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 metanalisi prospettica degli studi clinici sui pazienti con COVID-19 in condizioni critiche dimostra che, confrontata con la terapia standard, la somministrazione di corticosteroidi sistemici nei pazienti critici è associata a una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni, 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 nei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sepsi, shock settico o altre condizioni che richiedessero supporti come la ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) o la terapia vasopressoria⁵, e nei pazienti con COVID-19 "grave", dove la severità era 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 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 dexametazone, idrocortisone e in misura minore il metilprednisolone, non permettono di porre un'indicazione preferenziale a un principio attivo rispetto a un altro. Riguardo al dosaggio da utilizzare, al momento non ci sono dati che mostrino una maggiore efficacia delle dosi elevate rispetto alle dosi ridotte. Da indicazione del *Committee for Medicinal Products for Human* (CHMP)²⁰, per il dexametazone il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg/die per un massimo di 10 giorni. È certo comunque che la potenza farmacologica antinfiamma-

torica e l'emivita farmacologica dovrebbero almeno essere equiparate, per poter confrontare i risultati clinici.

Pertanto, le linee guida IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) e l'AR-CHMP suggeriscono per gli altri corticosteroidi dei dosaggi equivalenti, 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 rivolto agli steroidi per via inalatoria. Un recente trial randomizzato ha dimostrato che, con 800 µg/die di budesonide in pazienti a domicilio, essi presentavano meno rischi di ospedalizzazione e di insufficienza respiratoria, se confrontati con pazienti trattati con una cura 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 ACE2 e di TMPRSS2 negli pneumociti di tipo 2 e 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 e sull'espressione di interferoni fondamentali nella risposta immune innata precoce, è necessario attendere i trial controllati attualmente in corso (*ClinicalTrialsGov*). Si pone tra l'altro il problema dell'uso *off-label* del farmaco, che presenta un costo non basso, della necessità di prescriverlo dopo una visita medica, della dimostrazione pratica del corretto uso del dispositivo medico al paziente, il quale molto spesso non ne ha mai fatto uso.

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

TABELLA II.

Viene descritta la Scala Ordinale NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), utilizzata in molti trial clinici per descrivere la severità del quadro clinico e l'approccio terapeutico suggerito per quella severità di quadro clinico.

Score Scala Ordinale NIAID: 1. no ospedalizzazione, no limitazione alle attività quotidiane; 2. no ospedalizzazione, limitate le attività quotidiane; 3. ospedalizzazione, no 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).

Pazienti SARS-CoV-2 infetti	Terapie approvate FDA o FDA-EUA (emergency use authorization) Trial randomizzati
Terapie domiciliari	Acido acetilsalicilico 325 mg (sino a 1 g ogni 6 ore) e/o paracetamolo (sino a 3 g/die) (no steroidi) (scala ordinale 1-2/8) Anticorpi monoclonali (scala 1-2/8)

Messaggi chiave

I casi più severi di COVID-19 sono espressione di una massiva tempesta citochinica, che avverrebbe in risposta alla replicazione virale non controllata dall'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 a COVID-19, tra cui SARS, MERS, influenza grave o polmonite acquisita in comunità, con risultati controversi.

Recenti trial clinici hanno dimostrato, nei pazienti affetti da COVID-19 con un'insufficienza respiratoria severa, una più bassa mortalità per tutte le cause a 28 giorni, quando la terapia steroidea sia confrontata con la terapia standard, senza un aumento del rischio di grandi eventi avversi. L'OMS li raccomanda nei pazienti con delle forme severe-critiche.

Non vi sono studi di confronto che facciano optare per un principio attivo rispetto a un altro. Lo steroide più utilizzato è il desametasone, al dosaggio di 6 mg/die per 10 giorni di trattamento. Molti dubbi persistono sulla reale efficacia e sulle modalità d'utilizzo degli steroidi per via inalatoria.

COVID-19 sono state cancellate dai dati provenienti da diversi trial clinici, i quali, dimostrando la loro sicurezza ed efficacia nel regolare le vie di infiammazione-coagulazione-fibroproliferazione^{24,25}, hanno portato a una loro raccomandazione nelle forme di malattia severa o critica. Tuttavia, sono necessari ulteriori dati clinici per definire il loro corretto timing, la dose, la modalità di somministrazione, la durata e la riduzione della dose in base alla risposta clinica e per valutare l'impatto dell'interazione tra

la terapia corticosteroidica e altre terapie COVID-19 (Tab. II).

Bibliografia

- 1 Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-1581.
- 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, et al. 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;46:1294-1297. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06028-z>
- 4 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 5 Shuto H, Komiya K, Yamasue M, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep* 2020;10:20935. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78054-2>
- 6 Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:57s-64s. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00420903>
- 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, et al. 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, et al. 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* 2017;43:1781-1792.
- 10 Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267-276.
- 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;395:473-475.
- 13 Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa421.
- 14 WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>

- ¹⁵ Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2021;72:e373-e381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>
- ¹⁶ Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. 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;324:1307-1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- ¹⁷ Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. 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;324:1317-1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
- ¹⁸ Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1298-1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
- ¹⁹ RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384:693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- ²⁰ https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc
- ²¹ World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19. WHO 2020.
- ²² Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, 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, 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;147:510-519.
- 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, et al. Glucocorticoids inhibit type I IFN beta signaling and the upregulation of CD73 in human lung. *Intensive Care Med* 2020;46:1937-1940.

Long-COVID: cosa fare e cosa proporre

Gianfranco Ferraccioli¹,
Giovanni Lapadula²

¹ Università Cattolica del sacro Cuore di Roma;

² Università di Bari

Come in tante infezioni virali, i postumi dell'infezione da SARS-CoV-2 possono persistere anche per mesi e si manifestano con dei sintomi che possono colpire vari organi e apparati. Un recente lavoro, pubblicato su *Nature Medicine*, riporta i 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 trombo-emboliche, nefropatia cronica, e, per 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, l'infezione diretta delle cellule dell'organo interessato, l'infiammazione sistemica persistente, la neuroinfiammazione e neurodegenerazione e la microangiopatia trombotica sono considerati i meccanismi più importanti¹. È evidente che in quest'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 continuare ancora di più le loro terapie con la massima aderenza e compliance. Quali sono le percentuali dei sintomi post-COVID? Nella stessa *Review* è riportato che di 488 pazienti, che avevano avuto bisogno di ospedalizzazione e che venivano interrogati per via telefonica per capirne le condizioni a domicilio, il 32,6% riportava dei sintomi persistenti, il 18,9% sintomi nuovi (con il 22,9% che riportava dispnea, il 15,4% tosse e a-ipo-geusia il 13,1%). In uno studio italiano, su 143 pazienti (età media 56 anni, 37% femmine), a 60 giorni dalla dimissione, l'87,4% riferiva ancora sintomi, tra i quali astenia nel 53,1%, dispnea nel 43,4%, artralgie nel 27,3% e dolori toracici nel 21,7%². Si tratta dunque di una quota significativa ed è evidente che il reumatologo in queste sequele ha un ruolo molto importante.

Suggerimenti

Organizzare delle Reuma-COVID clinics per definire delle strategie terapeutiche adeguate e personalizzate, sulla base delle manifestazioni cliniche specifiche e delle comorbidità, che tengano conto di programmi di riabilitazione e di supporto psicologico laddove necessari.

Bibliografia

- ¹ Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- ² Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-605.

Si ringrazia la *ReumaCovidCommunity* per l'intenso lavoro collaborativo e in particolare i colleghi: Chimenti MS, Triggianese P, Caso F, Bosello S per il contributo al capitolo su FANS e ASA.