

Versione 1.2 del 27/04/2021



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

LA TERAPIA DOMICILIARE DEL COVID-19

Un approfondimento

A cura del Gruppo multidisciplinare collaborativo per il monitoraggio scientifico di COVID-19 (111 Specialisti in Reumatologia, Immunologia Clinica, Malattie Infettive, Medicina Interna) e SIMG.

PREMESSA

Se da un lato si lavora sempre più sulla identificazione della migliore strategia di contenimento della pandemia di COVID-19 attraverso una vaccinazione di massa efficace e capillare, dall'altro lato e da più fronti si guarda con decisione alla migliore e precoce terapia possibile per i pazienti domiciliari con infezione sintomatica.

In accordo con le recentissime indicazioni del Ministero della Salute, le raccomandazioni delle società scientifiche basate sulla evidenza della letteratura accreditata indicano in pochi principi attivi i farmaci utili per gestire a casa i pazienti con sintomatologia lieve-moderata.

Ma la ricerca in questi mesi vola ed ecco che a queste molecole si sono di recente aggiunti gli anticorpi monoclonali che trovano indicazione in alcune categorie di pazienti ben definiti e permettono di avvicinare sempre più la medicina del territorio alla specialistica ospedaliera per una gestione condivisa del paziente con malattia di COVID-19.

Questo documento, stilato dai massimi esperti italiani di terapia antinfiammatoria e da rappresentanti della SIMG, è una review sistematica ed aggiornata sui farmaci riconosciuti essere utili in queste condizioni ad uso di chi voglia approfondire l'argomento e con il fine di emarginare definitivamente le numerose e varie ipotesi della medicina alternativa che non trovano ad oggi fondamento di evidenza scientifica.

CORRISPONDENZA:

Gianfranco Ferraccioli, Prof. Ordinario – Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma
Giovanni Lapadula, Prof. Ordinario – Università di Bari- Bari
Fabrizio Cantini, Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Centro, Ospedale di Prato
Maurizio Benucci, Azienda USL-Toscana Centro, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze

INTRODUZIONE.

(Ferraccioli G1, Lapadula G2-Università Cattolica del Sacro Cuore.RM1-Università di Bari 2)

La pandemia da SARS.CoV2 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 ammettere che si tratta di una infezione che porta a morte il 2.14% dei soggetti con infezione accertata. 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 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 viene portata a domicilio con terapie sintomatiche. In rari casi, in pochi giorni se non poche ore, il quadro può esplodere rapidamente ed in questi casi, l'accesso in ospedale è inevitabile. La comprensione delle varie fasi della malattia può aiutare a meglio comprendere come impostare le terapie correttamente.

Fasi della malattia. È ormai definito che si possono riconoscere almeno tre fasi dal punto di vista biologico-clinico: la **fase 1** è quella della 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, mediante il recettore ACE2 e la attivazione di TMPRSS2 (serinproteasi transmembrana serin proteasi 2), e successivamente nelle altre cellule (endoteliali, macrofagi etc) 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 (PAds). 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 innata (6) 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 nei pneumociti di tipo

2, anche nei macrofagi alveolari (7) oppure prende il sopravvento la cascata citochinica che porta all'ARDS (8, 9). La malattia può evolvere in una **fase 3**, in cui la insufficienza respiratoria severa e critica, richiede la ventilazione meccanica. Se la terapia della fase 3 ha ormai acquisito un algoritmo terapeutico riconosciuto (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 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 di SARS.CoV2 stimola una cascata infiammatoria JAK-STAT dipendente che coinvolge AT2, macrofagi, cellule endoteliali, cellule natural killer, linfociti, e la severità della infiammazione determina l'evoluzione della malattia (12)(Fig.1).

È sulle terapie di queste fasi che vorremmo focalizzare la nostra attenzione, portare la nostra conoscenza dei farmaci anti-infiammatori argomentate sulla base delle evidenze in letteratura, considerando cosa avviene in un paziente con Malattia Reumatica presenti una infezione 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.

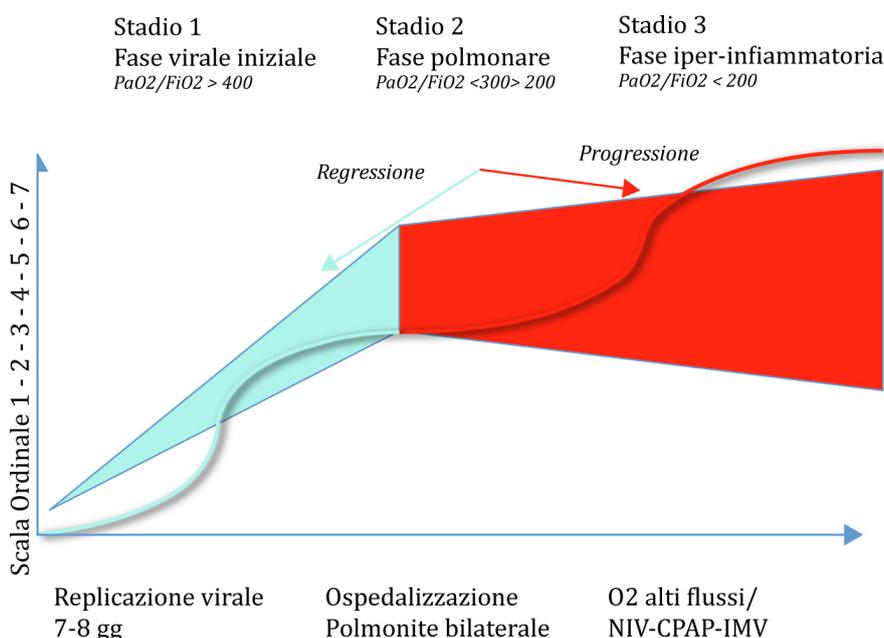


Fig. 1 - Fasi della malattia di COVID-19

CAPITOLI

1. FANS-ASA quando e perché
2. Monoclonali: quando e perché
3. Eparine basso peso molecolari: quando e perché
4. COLCHI: quando e perché
5. STEROIDI: quando e perché
6. Long-COVID: cosa fare e cosa proporre

1. FANS-ACIDO ACETILSALICILICO. QUANDO E PERCHÉ

(Gremese E; Ferraccioli G- Università Cattolica del Sacro Cuore- Roma)

La infezione da SARS.CoV2 nella fase della replicazione virale può indurre sintomi infiammatori (febbre, mialgie, faringodinia, ipogeusia, anosmia, epigastralgie etc) legate 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. La sintomatologia viene normalmente alleviata con l'uso di farmaci sintomatici, ossia farmaci analgesici antiinfiammatori e le linee suggerite da SIMG in collaborazione con SIMIT (Società Italiana Malattia Infettive e Tropicali) indicano nei farmaci antiinfiammatori (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: **a.** l'uso di ASA è associato a ridotta mortalità e minor rischio di ARDS in pazienti critici non COVID (1,2). **b.** una recente meta-analisi dimostra che non vi è associazione tra uso di ASA e mortalità in pazienti COVID, dunque non è certamente un rischio. **c.** studi retrospettivi in pazienti in terapia con ASA indicano che in 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 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 > PGD_2 , Leukotriene LTB_4) che anti-infiammatori (Lipoxina LXA_4 >> Resolvina 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 TXA2, aumenta la fibrinolisi, ed 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 la attività fibrinolitica, mentre per l'effetto anti prostglandinico sono necessari dosaggi di 1 gr ogni 6-8 ore (10). Vari 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, 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 ipotesi patogenetiche che evidenziavano un ruolo dei FANS nel controllo dei meccanismi delle infezioni virali da SARS-Cov2 [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 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 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 che hanno differenti azioni immunomodulanti (19). Alcuni FANS come il naprossene e l'indometacina esercitano in modelli sperimentali un'attività antivirale. Il naprossene, 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 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 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 anti-infiammatorie in modelli animali, per inibizione del *pathway* dell'inflammasoma NLRP3 indotta da LPS oltre per una azione di soppressione di citochine pro-infiammatorie tipiche 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'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. Ricordiamo che la dose antipiretica di Ibuprofene è sino a 1200 mg/die quella anti-infiammatoria da 1800 a 2400 mg/die.

Sebbene i FANS siano diffusamente utilizzati per alleviare sintomi correlati a stati infiammatori (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 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 una vigilanza continuativa sul cauto utilizzo di FANS e acetaminofene in auto-prescrizione/somministrazione è necessario soprattutto in soggetti che possono più facilmente andare incontro ad effetti collaterali (anziani, scompenso cardiaco, cirrosi epatica, insufficienza renale, storia di sanguinamenti gastro-enterici, MI/CI, malattia diverticolare del colon, asma, ipertensione arteriosa non controllata, ...)(32).

Take home message: *L'Acido acetilsalicilico (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 antiinfiammatorio contribuisce a controllare l'infiammazione secondaria alla infezione (1gr 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.*

2. ANTICORPI MONOCLONALI: QUANDO E PERCHÉ.

(Alivernini S, Ferraccioli G; Lapadula G)

Il genoma di SARS.CoV2 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 al gg 11 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 qualche 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 purchè 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*

3. EBPM (EPARINE BASSO PESO MOLECOLARE); QUANDO E PERCHÉ

(Grattagliano I, Rossi A, Lora Aprile P, Medea G, Cricelli C - SIMG)

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 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, se l'uso di EBPM può contribuire a mitigare la tempesta infiammatoria come supposto in altre situazioni cliniche (8), resta da dimostrare in soggetti con COVID-19. Ricordiamo che le raccomandazioni NIH sono di utilizzare EBPM solo in pazienti ospedalizzati a dosi profilattiche (non a dosi intermedie o anticoagulanti). Ciò significa un uso personalizzato (9).

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.*

4: COLCHICINA. QUANDO E PERCHÉ.

(Picchianti Diamanti A1, Laganà B1, Tavoni A.2, Università RM La Sapienza-Ospedale S.Andrea-RM1, Università di Pisa, PI2)

Il ruolo della immunità innata, dei PMNs, dei macrofagi alveolari e dei monociti richiamati dalle varie chemokine nell'alveolo, è ormai acclarato (1) 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 fasi (2). Queste premesse biologiche sono state il razionale per utilizzare la colchicina come primo approccio terapeutico nei pazienti sintomatici a domicilio ed 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 buoni risultati in alcuni disordini auto-infiammatori quali la Febbre Mediterranea Familiare e la malattia di Behcet (3). Ha un'ampia attività anti-infiammatoria 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-1b, IL-6 and IL-18, citochine che giocano un importante ruolo nella sindrome iper-infiammatoria secondaria alla 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 della 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 1.2/2mg, seguita da una dose di mantenimento di 0.5mg/die per un periodo variabile tra i 7 e i 28 giorni), nonché nella terapia concomitante (es. idrossiclorochina, azitromicina, tocilizumab, remdesivir, ...) (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 o all'inizio dell'ospedalizzazione) (7).

Tra i RCTs, lo studio GRECCO (8) 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 1.5/2-mg 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 4488 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 osservato un OR statisticamente positivo 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% nel gruppo colchicina e placebo rispettivamente (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 (e.g., NCT04472611, NCT04539873, NCT04667780, NCT04510038).

Nessun risultato clinico protettivo è stato documentato con Ivermectina, Idrossiclorochina, Azitromicina, Sali di Zinco.

Take home message: *La colchicina ha dimostrato di poter ridurre la ospedalizzazione in un trial randomizzato. Non ha indicazione in pazienti ricoverati*

5: STEROIDI. QUANDO E PERCHÉ!

(Marotto D1, Bazzichi L2, Sarzi Puttini P3- Ospedale P.Dettori, Tempio Pausania, Sardegna¹; Università di Pisa²; Università di Milano, Ospedale Sacco, MI³)

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, NIH, European Society of Intensive Care Medicine, e 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 precedentemente alla diagnosi di COVID-19 in terapia cronica con corticosteroidi. In aggiunta le linee guida ESICM / SCCM suggerivano un loro utilizzo nei pazienti COVID-19 con ARDS (acute respiratory distress syndrome) in ventilazione meccanica (1).

La pandemia di 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 della intensa replicazione virale) alla base del quadro clinico della insufficienza respiratoria che può evolvere sino alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) vi sarebbe una disregolazione tra citochine antiinfiammatorie 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 κB (NF- κB) ubiquitario nella maggior parte delle cellule che viene rapidamente attivato entro pochi minuti in seguito alla fosforilazione di I κB , poliubiquitinazione e degradazione da parte del proteasoma 26S, che libera NF- κB dal complesso NF- κB /I κB . 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- κB promuove a suo 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 specifici recettori citoplasmatici GR α (recettore α dei glucocorticoidi attivato) interferiscono attraverso molteplici meccanismi con l'attività del NF- κB (6) portando alla down-regulation dei marcatori di infiammazione, coagulazione e fibroproliferazione attivati dal NF- κB sistemico e polmonare(7-9) con una risoluzione accelerata della malattia (8). Alcuni trial 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 stata 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 (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'endpoint secondario era l'insorgenza di eventi avversi. La meta-analisi finale ha analizzato i risultati di 7 trial clinici (15-19) per un totale di 1703 pazienti provenienti da paesi di 5 diversi continenti, classificando gli studi in base al farmaco corticosteroideo utilizzato nel gruppo di intervento; I dosaggi utilizzati andavano dai 6 mg/die di Dexamethasone del Recovery trial, ai 20 mg/die x 5 gg poi 10 mg/die per altri 5 gg del trial Dexamethasone-Covid 19, ai 200 mg/die di Hydrocortisone x 4 gg poi 100 mg x 2 gg, poi 50 mg/die x 2 gg del trial Cape-Covid ai 40 mg ogni 12 ore di Methylprednisolone per 5 gg del trial Steroids-SARI. (5).

TRIAL	PRINCIPIO ATTIVO UTILIZZATO	DOSAGGIO/MODALITÀ SOMMINISTRAZIONE/ DURATA TRATTAMENTO	N° TOTALE DI PAZ ARRUOLATI	BIBLIOGRAFIA
Recovery Trial	Desametazone (Dexa)	6 mg per os o ev per massimo 10 giorni	6425	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	Desametazone (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 un OR statisticamente significativa (OR= 0.59, 95% CI=0.44-078), essendo negli altri la variabilità della OR variabile da 0.46 a 4. Questo ha finito per imporre l'uso del Dexa nei pazienti critici. È risultato clinicamente rilevante la osservazione che la OR risultava statisticamente significativa per soggetti di età > 60 aa, di sesso maschile, ma non in quelli con età < 60 aa, con risultati simili nei maschi e nelle donne. Altro dato molto rilevante il risultato della OR (0.64) risultava significativo in chi aveva una durata dei sintomi >7 gg, rispetto a chi (OR=1.07) aveva una durata dei sintomi < 7 gg. 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 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 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 confrontata con la 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 sindrome da distress respiratorio acuto (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 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 Dexa e Hydro ed in misura minore il MP 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 CHMP²⁰, per il Dexa 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 anti-infiammatoria e la emivita farmacologica, dovrebbero almeno essere equiparate per poter confrontare i risultati clinici.

Pertanto, le linee-guida IDSA e l'AR-CHMP suggeriscono per gli altri corticosteroidi 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 800 ug di budesonide al giorno, in pazienti a domicilio, presentavano meno rischi di ospedalizzazione ed insufficienza respiratoria confrontati con pazienti trattati con 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 ed in una diretta attività antivirale sui coronavirus (23). Per raccomandare a domicilio l'uso di steroidi, che hanno un effetto diretto sulla sintesi ed espressione di interferone fondamentali nella risposta immune innata precoce, per via inalatoria è necessario attendere i trials controllati attualmente in corso (ClinicaTrialsGov.). Si pone tra l'altro il problema dell'uso off-label del farmaco che presenta un costo non basso, della necessità di prescriverlo dopo visita medica, della dimostrazione pratica al paziente del corretto uso del dispositivo medico che 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 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 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 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 associazione ad altre terapie in patologie simili a 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, 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 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. Molti dubbi persistono sulla reale efficacia e sulla modalità d'utilizzo degli steroidi per via inalatoria.*

6. LONG-COVID: COSA FARE E COSA PROPORRE.

(Ferraccioli G1, Lapadula G2; Università Cattolica del sacro Cuore, RM1; Università di Bari, BA2)

Come in tante infezioni virali, i postumi della infezione SARS.CoV2 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 trombo-emboliche, nefropatia cronica, ed 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, il 32.6% riportava sintomi persistenti, il 18.9% nuovi sintomi (con il 22.9% riportava dispnea, il 15.4% tosse, e a-ipoguesia nel 13.1%). 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 ed è evidente che il Reumatologo in queste sequele ha un ruolo molto importante.

Suggerimenti: organizzare Reuma-Covid clinics per definire strategie terapeutiche adeguate e personalizzate sulla base delle manifestazioni cliniche specifiche e delle comorbidity e che tengano conto di programmi di riabilitazione e di supporto psicologico laddove necessari.

Pazienti SARS.CoV2 infetti	Terapie approvate FDA o FDA-EUA (emergency use authorization). Trials randomizzati
Terapie domiciliari	Acido Acetilsalicilico 325 mg sino a 1 gr ogni (6 ore) (e/o) Paracetamolo (sino a 3 gr/die) (no steroidi)(Scala Ordinale 1-2/8) Anticorpi monoclonali (scala 1-2/8)

Tab.1:

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 comorbidity-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)

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