

## **Reuma-Covid Community: linee terapeutiche nelle varie fasi di malattia COVID-19 sulla base dei dati della letteratura.**

Documento di 111 Specialisti in Reumatologia, Immunologia Clinica, Malattie Infettive, Medicina Interna, ossia coloro che conoscono vantaggi e svantaggi di tutte le terapie anti-infiammatorie , in una malattia che in assenza di Antivirali specifici, molto spesso deve affidarsi alle terapie anti-infiammatorie con Target molecolari e cellulari per risolvere quadri critici . La mortalita' e' cosi' alta che definire nelle varie fasi, i target terapeutici piu' corretti appare utile ed opportuno.

### **Correspondenza a :**

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

## **Introduzione.**

( Ferraccioli G<sup>1</sup>, Lapadula G<sup>2</sup>-Universita' Cattolica del Sacro Cuore.RM<sup>1</sup>-Universita' di Bari<sup>2</sup>)

La pandemia da SARS.CoV2 ha colpito 125 Milioni di persone nel mondo con 2.750.000 morti. Si tratta dunque di una infezione che porta a morte il 2.2% dei soggetti infettati. Statistiche del CDC negli Stati Uniti (US) pesantemente colpiti come l'Europa, hanno documentato che il tasso di ospedalizzazione e' 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, la assistenza ai sintomatici viene portata a domicilio, con terapie sintomatiche , ed eventualmente in ospedale con terapia sintomatica, ossigenoterapia e terapia di supporto per limitare la progressione della infezione polmonare. In alcuni, rari casi in pochi giorni, se non poche ore il quadro puo' esplodere rapidamente ed in questi casi, l'accesso agli ospedali e' immediato. Come in tutte le malattie la comprensione delle varie fasi della malattia aiuta a meglio comprendere come impostare le terapie piu' corrette.

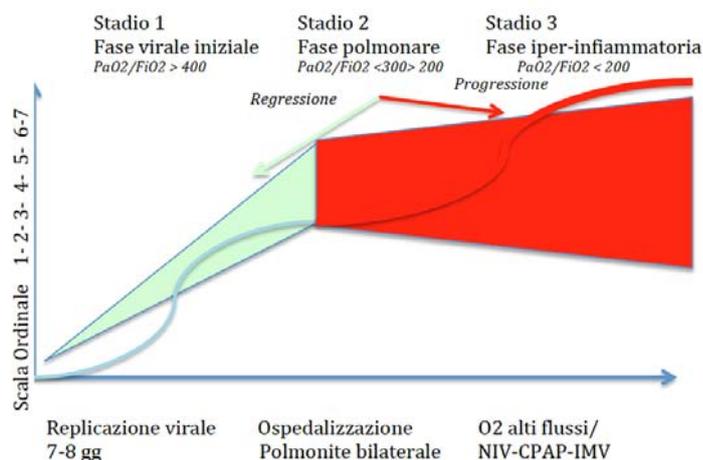
Fasi della malattia. E' ormai definito che si possono riconoscere almeno tre fasi dal punto di vista biologico-clinico: la **1' fase** e' quella della infezione delle alte vie respiratorie, poi delle basse vie respiratorie e della replicazione virale piu' marcata. I meccanismi che consentono al virus SARS.CoV 2 di penetrare negli pneumociti di tipo 2 (AT2) , 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 pubblicazioni (3,4)(fig.1) . Molto importante e' stato lo studio del periodo di replicazione in pazienti Asintomatici (PA) , rimasti Asintomatici (PA), e pazienti Asintomatici divenuti poi sintomatici (PAds); e' stato dimostrato che il periodo replicativo e' di 7-8 giorni(CI-5-16)( 5)-la **2' fase** e' quella dove inizia la risposta infiammatoria , prevalentemente a livello polmonare alveolo-capillare , scatenata dalla attivazione dei polimorfonucleati (PMNs, 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 puo' avvenire la clearance dell'agente infettivo ( che puo' albergare 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 puo' evolvere in una **3' fase**, in cui la insufficienza respiratoria severa e critica, richiede la ventilazione meccanica . Se la terapia della 3' fase ha ormai acquisito un algoritmo terapeutico riconosciuto ( NIH ha stilato le proprie raccomandazioni sulla base di precise evidenze)(10), la 2' e la 1' fase non sono oggi altrettanto ben definite. In uno studio su una coorte molto ampia di pazienti (1484 pazienti ospedalizzati a New York, confrontati con una coorte di pazienti con polmonite NON-COVID e riconfermati su una coorte indipendente ), emerge che i livelli di molte citochine, ma in particolare di IL6, TNF e IL8 correlano con l'outcome piu' severo e la mortalita', suggerendo uno stretto link tra severita' della risposta infiammatoria e decorso della malattia (11). E' 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 severita' della infiammazione determina l'evoluzione della malattia (12) (Fig.1). E' su queste terapie che vorremmo focalizzare la nostra attenzione, portare la nostra conoscenza dei farmaci anti-infiammatori ed i nostri argomenti sulla base delle evidenze in letteratura, quando un paziente con Malattia Reumatica presenti una infezione SARS.CoV 2. Le linee terapeutiche per questi malati dovrebbero a ns avviso essere estese alla popolazione generale per qualsiasi paziente sintomatico.

## **Capitoli .**

1. FANS-ASA quando, e perche'

2. Anti VIRALI: quando, e perche'
3. COLCHI ed anti-IL1 : quando e perche'
4. STEROIDI: quando , e perche'
5. Anti JAK: quando e perche'
6. Anti IL6: quando, e perche'
7. Long-COVID : cosa fare e cosa proporre

Fig. 1 .



### Bibliografia .

1. Garg, S; Kim, L; Whitaker, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory confirmed Coronavirus disease 2019-Covid-Net 14 States –March 1-30, 2020- CDC-Morbidity and Mortality Weekly Report
2. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M : Critical care utilization for the covid-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. JAMA 2020, 323:1545-46
3. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003, 426: 450–454
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 eell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell . 2020 ;181:271-280
5. Zhou R, Li F., Chen F, et al. , Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19 . International Journal of Infectious Diseases 2020, 96 : 288–290
6. Agra Cavalcante-Silva LH, Madruga Carvalho DC, de Almeida Lima E, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far . International Immunopharmacology 2021, 90 : 107233
7. Grant RA, Morales-Nebreda L , Markov NSet al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. Nature 2021 ;590:635-641
8. Moore JB, June CH: Cytokine release syndrome in severe COVID-19 -Lessons from arthritis and cell therapy in cancer patients point to therapy for severe disease . Science 2020, 368: 473-74
9. Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S. et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. Europ.J.Clin.Invest. 2020;50:e13342
10. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 3/25/2021
11. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H et al. An inflammatory cytokine signature predicts

COVID-19 severity and survival. *Nat.Med.* 2020, 26: 1636–1643.

12. Satarker S, Tom AA, Shaji RA et al. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in COVID-19 Therapy . *Postgrad.Med.* 2020 ;1-19. doi: 10.1080/00325481.2020.1855921.

### **1. FANS-ACIDO ACETILSALICILICO. Quando e perche' !**

( *Chimenti MS<sup>1</sup>, Triggianese P<sup>1</sup>, Caso F<sup>2</sup>, Bosello S<sup>3</sup>- Universita' Tor Vergata RM<sup>1</sup> –*

*Univ.Federico II . NA<sup>2</sup>- Fondazione Policlinico Gemelli, Univ.Cattolica del Sacro Cuore.RM<sup>3</sup>)*

La infezione da SARS.CoV2 nella fase della replicazione virale puo' 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 puo' avere una sintomatologia limitata a questi sintomi trattabili a domicilio, ed in assenza di insufficienza respiratoria (SpO2 > 92%) puo' rimanere a domicilio. La sintomatologia viene normalmente alleviata con l'uso di farmaci sintomatici, ossia farmaci analgesici anti-infiammatori e le linee suggerite da SIMG ( Societa' Italiana Medicina Generale) in collaborazione con SIMIT ( Societa' Italiana Malattia Infettive e Tropicali) indicano nei farmaci anti-infiammatori (inclusi acido acetilsalicilico ed ibuprofene ) e nel paracetamolo le molecole piu' adatte. L'Acido Acetilsalicilico (ASA) puo' essere il farmaco di prima scelta, in assenza di esplicite controindicazioni, quali ulcera peptica, rischio di sanguinamento del tratto gastroenterico, CNS-sistema nervoso centrale) per vari motivi: 1. ASA e' associata a ridotta mortalita' e minor rischio di ARDS ( acute respiratory distress syndrome) in pazienti critici non COVID (1,2)-2. Una recente meta-analisi dimostra che non vi e' associazione tra uso di ASA e mortalita' in pazienti COVID, dunque non e' certamente un rischio (3) Studi retrospettivi in pazienti in terapia con ASA indicano che in pazienti con comorbidita' , 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 TXB2 >> Prostaglandina PGE2 ~ 12-HHTrE > PGD2 , Leukotriene LTB4 ) che anti-infiammatori (Lipoxina LXA4 -, la piu' abbondante seguita da Resolvina RvD4, RvD5, RvD2, RVD1)(6). E' definitivamente documentata nelle varie fasi COVID, una immuno-trombosi, con una attivazione piastrinica molto marcata(7), che puo' essere controllata da ASA; l'attivazione piastrinica e' associata a rischio aumentato di mortalita' cardiovascolare, ed ASA riduce TXA2, aumenta la fibrinolisi, ed aumenta la LXA4 (8,9), il razionale biologico e farmacologico per somministrarla ab initio e' molto robusto. Il dosaggio di ASA da utilizzare in prevenzione primaria e' 75 mg/die ma il dosaggio di 325 garantisce anche la attivita' fibrinolitica, mentre per l'effetto anti prostglandinico sono necessari dosaggi di 1 gr ogni 8-6 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 da COVID-19, erano emerse alcune perplessità sull'utilizzo dei FANS in questa malattia. Tuttavia, queste nascevano da ipotesi patogenetiche che evidenziavano un ruolo dei FANS nel controllo dei meccanismi delle infezioni virali da SARS-Cov2 [12]. In particolare, si era ipotizzato che i FANS fossero in grado di modificare l' *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) e quindi l'ingresso intracellulare del virus , ma questo e' stato escluso [12, 13]. Inoltre, anche la replicazione virale sembrava poter essere influenzata dai FANS data l'inibizione dell'enzima COX che di per se' gioca un ruolo di regolazione della replicazione virale inclusa quella dei *coronaviridae* [14.] In questo contesto, i FANS sono stati ritenuti capaci di interferire con la risposta immunitaria contro SARS-CoV-2 ritardando potenzialmente dunque la risoluzione del quadro clinico (13). Le conoscenze scientifiche sui meccanismi patogenetici del SARS-CoV-2 hanno fatto chiarezza sul possibile ruolo efficace dei FANS nel trattamento dei

pazienti affetti da COVID-19. Le proprietà antiossidanti dei FANS e la loro azione di modulazione della sintesi di citochine pro-infiammatorie potrebbero non solo controllare la sintomatologia associata all'infezione virale ma anche esercitare un effetto inibitorio sulla tempesta citochinica [15, 16]. L'effetto dell'inibizione non selettiva degli enzimi COX sull'immunità innata potrebbe contribuire alla modulazione dell'iperattivazione immunitaria in corso di COVID-19 [17,18]. I FANS agiscono inibendo gli enzimi COX-1 e COX-2. Le isoforme COX-1 sono costitutivamente espresse a livello della maggior parte delle cellule, mentre le COX-2 sono espresse dopo l'induzione di un *milieu* pro-infiammatorio. Questi isoenzimi metabolizzano l'acido arachidonico in prostaglandine H<sub>2</sub> che sono quindi convertite in vari tipi di prostaglandine (PGs) che hanno differenti azioni immunomodulanti [19.] Alcuni FANS come il naprossene e l'indometacina esercitano in modelli sperimentali un'attività anti-virale. Il naprossene, in modelli murini, lega la nucleoproteina del virus Influenza A inibendo pertanto la replicazione virale [20] [21]. E' 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. L'acetaminofene 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 in COVID-19, come IL-1 $\beta$  e IL-6. [22]. Ad oggi questa pathway non e' stata confermata in vivo nell'uomo, per cui l'effetto principale da considerare e' quello analgesico antipiretico, privo di effetti significativi sulle piastrine e sul tratto gastroenterico come i Cox-2 inibitori. (23).

La WHO 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 WHO 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 e' controindicata ASA. Se questo è controindicato, o già utilizzato al massimo dosaggio, non vi è controindicazione a somministrare FANS come ibuprofene.

Sebbene i FANS siano diffusamente utilizzati per alleviare sintomi correlati a stati infiammatori (come febbre, dolore e altri sintomi costituzionali) e infettivi, il profilo di sicurezza è inficiato dalla possibile tossicità cardiovascolare, gastrointestinale e renale [24]. Inoltre, è raccomandato un utilizzo cauto dei FANS nei pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP) il cui agente più frequente è rappresentato da *S. pneumoniae*. E' stato documentato che l'uso prolungato di FANS di nuova generazione si associa ad aumentato rischio di complicanze pleuro-polmonari in pazienti ospedalizzati, maggiormente di giovane età e senza comorbidità, e proprio la CAP rappresenta in questo contesto il fattore di rischio maggiore [25]. Ad oggi, una definita associazione tra uso di FANS e *outcome* dei pazienti affetti da COVID-19 non è ancora documentata [26, 27]. La scelta terapeutica va pertanto fatta accuratamente ,personalizzando la terapia domiciliare dei pazienti affetti da forme lievi-moderate di malattia [28]. Alcuni studi di *real-life* sebbene di breve respiro hanno documentato l'efficacia dei FANS nei pazienti con sintomatologia come da sospetta COVID-19 [29]. Le raccomandazioni NIH suggeriscono che pazienti affetti da COVID-19 già in terapia con FANS non devono interrompere la terapia in atto. [30]. Dati preliminari di *real life* non hanno documentato differenze di *outcome* in termini di mortalità e/o necessità di supporto ventilatorio in pazienti in terapia con FANS/acetaminofene fino a 2 settimane prima della diagnosi definitiva di COVID-19 [31]. Certamente, e' controindicata l'auto-prescrizione di FANS che può influenzare sia positivamente che negativamente la gestione della malattia per soggetti senza co-morbidity per cui una vigilanza continuativa sul cauto utilizzo di FANS e acetaminofene in auto-prescrizione/somministrazione è necessario [32].

**Take home message:** L'Aspirina (ASA) e' 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 la infiammazione secondaria alla infezione(1gr ogni 6 ore). Il paracetamolo puo' essere utilizzato insieme o in caso di controindicazioni dell' Aspirina anche insieme ad altri FANS quali Ibuprofene o Naprossene.*

### **Bibliografia.**

1. Du F, Jiang P, He S, Song D, Xu F. Antiplatelet therapy for critically ill patients: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Shock* 2018;49:616–624.
2. WangL,LiH,GuX,WangZ,LiuS,ChenL. Effect of antiplatelet therapy on acute respiratory distress syndrome and mortality in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0154754.
- 3.Salah HM, MehtaMeta JL: Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am.J.Cardiol.* 2021 ;142:158-159
4. Merzon E, Green I, Vinker S et al. The use of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease is associated with a lower likelihood of COVID-19 infection.*FEBS J.* 2021, <https://doi.org/10.1111/febs.15784>
5. Chow JH,Khanna AK, Kethireddy S et al. , Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, intensive care unit admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019. *Anesthesia and Analgesia* 2021, 132:930-941
6. Archambault AS, Zaid Y, Rakotoarivelo V et al. Lipid storm within the lungs of severe COVID-19 patients: Extensive levels of cyclooxygenase and lipoxygenase-derived inflammatory metabolites. *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.04.20242115>;
7. Canzano P, Brambilla M, Porro B, et al. Platelet and endothelial activation as potential mechanisms behind the thrombotic complications of COVID-19 patients.*JACC* : 2021, 6: 202-18
8. Tehrani S, A. Antovic, F. Mobarrez, K. Mageed, P.-E. Lins, U. Adamson, et al., High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 2012, 35 : 404–408.
9. Chiang N, E.A. Bermudez, P.M. Ridker, S. Hurwitz, C.N. Serhan, Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101 : 15178–15183.
10. Abramson SB: Aspirin: Mechanism of action, major toxicities, and use in rheumatic diseases. *Uptodate* [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ©2020
11. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19 ? *Drugs.* 2020; 80:1383-1396.
12. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 8:e21.
13. Chen JS, Alfajaro MM,Chow R,et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol* 95:e00014-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00014-21>.
14. Raaben M, Einerhand AW, Taminiau LJ,et al. . 2007. Cyclooxygenase activity is important for efficient replication of mouse hepatitis virus at an early stage of infection. *Virol J* 4:55.
15. Caso F, Costa L, Ruscitti P,et al.. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020 ;19:102524.
16. Day M. 2020. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 368:m1086.
17. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest.* 2020;130:3950-3953
18. Conigliaro P, Triggianese P, Perricone C, et al. .COVID-19: disCOVERing the role of complement system. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 ;38:587-591.
19. Ricciotti E, FitzGerald GA.. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011,31:986–1000.

20. Lejal N, Tarus B, Bouguyon E, et al. Structure-based discovery of the novel antiviral properties of naproxen against nucleoprotein of influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2231-42.
21. Zheng W, Fan W, Zhang S, et al. Naproxen exhibits broad anti-influenza virus activity in mice by impeding viral nucleoprotein nuclear export. *Cell Rep.* 2019;27 : 1875-1885.e5.
22. Liu Y, Yao W, Xu J, et al. . The anti-inflammatory effects of acetaminophen and N-acetylcysteine through suppression of the NLRP3 inflammasome pathway in LPS-challenged piglet mononuclear phagocytes. *Innate Immun.* 2015;21 :587-97.
23. Graham G.G, Davies MJ , Day R.O et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Immunopharmacology* 2013 ;21:201-32
24. Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769–779.
25. Basille D, Thomsen RW, Madsen M, et al. . Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Clinical Outcomes of Community- acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ;198:128-131.
26. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ.* 2020;368:m1185.
27. Capuano A, Scavone C, Racagni G, Scaglione F, Italian Society of Pharmacology NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? *Pharmacol. Res.* 2020;157:104849.
28. Pergolizzi JV Jr, Varrassi G, Magnusson P, et al. . COVID-19 and NSAIDS: A narrative Review of knowns and unknowns. *Pain Ther.* 2020 ;9:353-358.
29. Yew WW, Chang KC, Chan DP. Is there a place for anti-inflammatory therapy in COVID-19? *J Thorac Dis.* 2020;12: 7076-7080.
30. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020 Jan 28. Available from: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
31. Park J, Lee SH, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal anti-inflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep.* 2021 ;11:5087.
32. Quispe-Cañari JF, Fidel-Rosales E, Manrique D,. Self-medication practices during the COVID-19 pandemic among the adult population in Peru: A cross-sectional survey. *Saudi Pharm J.* 2021 Jan;29(1):1-11.

## **2 : Antivirali. Quando e perche' !**

( *Goletti D<sup>1</sup>, Nicastrì E<sup>1</sup>- Istituto per le Malattie Infettive. L.Spallanzani. RM<sup>1</sup>* )

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

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

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

In una recente meta-analisi di rete (6) che analizza cinque studi randomizzati realizzati da NIH e OMS per un totale di 13 544 pazienti valutati, si è rilevato che remdesivir è efficace e sicuro nel trattamento di pazienti ospedalizzati con COVID-19. In particolare è stato dimostrato che il trattamento di cinque giorni con remdesivir era superiore in termini di miglioramento clinico rispetto a quelli del gruppo di controllo. Inoltre, i pazienti che ricevevano trattamenti con remdesivir di 5 e 10 giorni presentavano maggiore probabilità di essere dimessi rispetto a quelli del gruppo di controllo. Inoltre, è stato osservato un tempo più breve per il miglioramento clinico e il recupero nei pazienti che ricevevano remdesivir rispetto al gruppo di controllo, indipendentemente dalla durata del trattamento. Infine, sebbene i pazienti che ricevevano il trattamento con remdesivir fossero associati a un rischio di mortalità inferiore rispetto al gruppo di controllo, la differenza tra i due gruppi non era statisticamente significativa. Una limitazione di questi studi randomizzati è la mancanza di una definizione comune della gravità clinica dei pazienti con COVID-19 e i diversi criteri di inclusione; i risultati migliori sono stati visti con Score 4 e 5 della Scala Ordinale NIH. Queste informazioni, si spera siano disponibili negli studi in corso, e questo sarà cruciale per fornire migliori indicazioni sul profilo di gravità dei pazienti da avviare al trattamento e sulla durata del trattamento con remdesivir.

*Molnupiravir*. Molnupiravir (noto anche come EIDD-2801 / MK-4482) è un agente antivirale orale ad ampio spettro attualmente in sperimentazione clinica di fase II / III per COVID-19. È un profarmaco dell'analogo attivo antivirale ribonucleosidico β-d-N4-idrossicitidina (NHC; EIDD-1931), che ha dimostrato in modelli sperimentali buone capacità terapeutiche per trattare le infezioni causate da più virus a RNA, inclusi coronavirus altamente patogeni e virus influenzali e alfavirus encefalitici come i virus dell'encefalite equina venezuelana, orientale e occidentale (7, 8, 9). La somministrazione profilattica e terapeutica di molnupiravir a topi infettati da SARS-CoV o MERS-CoV ha migliorato la funzione polmonare e ridotto la carica virale e la perdita di peso corporeo. È interessante notare che in una piattaforma sperimentale basata su topi immunodeficienti impiantati con tessuto polmonare umano è stato dimostrato che Molnupiravir inibisce in modo importante la replicazione di SARS-CoV-2 in vivo e quindi ha un notevole potenziale per la prevenzione e il trattamento di COVID-19 (10). Nel modello di furetto dell'influenza, il trattamento del virus dell'influenza pandemica A con molnupiravir ha determinato una riduzione della diffusione virale e degli infiltrati cellulari infiammatori nei lavaggi nasali, con una normale risposta antivirale umorale (8)

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

#### **Bibliografia .**

1. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C: Mild or Moderate Covid-19. *N.Engl.J.Med* 2020;383:1757-66.
2. Cantini F, Goletti D, Petrone L et al. Immune therapy, or antiviral therapy, or both for COVID19:a systematic review . *Drugs* 2020;80:1929-1946
3. Goletti D, Cantini F : Baricitinib Therapy in Covid-19 Pneumonia — An Unmet Need Fulfilled. *N Engl J Med* 2021; 384:867-869
4. Dobrovolny HM: Quantifying the effect of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Virology* 2020, 550:61-69
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
6. Lai C-C, Chen C-H, Wang C-Y et al. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J.Antimicrob.Chemother.*2021 doi: 10.1093/jac/dkab093.
7. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al . An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 and multiple endemic, epidemic and bat coronavirus. *Sci Transl Med* 2020, 12:eabb5883.
8. Toots M, Yoon J-J, Cox RM, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med* 2019, 11:eaax5866.
9. Painter GR, Bowen RA, Bluemling. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral Res* 2019, 171:104597
10. Wahl A, Gralinski LE, Johnson et al.. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature.* 2021 ;591:451-457. doi: 10.1038/s41586-021-03312-w..
11. Spicka I, Ocio EM, Oakervee HE et al. Randomized phase III study (ADMYRE) of plitidepsin in combination with dexamethasone vs. dexamethasone alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2019;98:2139-2150. doi: 10.1007/s00277-019-03739-2.
12. White KM, Rosales R, Yildiz S, et al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science.* 2021 ;371 :926-931. doi: 10.1126/science.abf4058.
13. ClinicalTrials.gov, NCT04382066: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382066?term=plitidepsin&draw=2&rank=8>.
14. Amanat F., White K. M., Miorin L., et al., An In Vitro Microneutralization Assay for SARS-CoV-2 Serology and Drug Screening. *Curr. Protoc. Microbiol.* 2020, 58, e108 .

### **3 : Colchicina ed anti IL1. Quando e perche' .**

*(Picchianti Diamanti A<sup>1</sup>, Lagana' B<sup>1</sup>-Universita' RM La Sapienza- Ospedale S.Andrea-RM<sup>1</sup> )*

Il ruolo della immunità innata, dei PMNs, dei macrofagi alveolari e dei monociti richiamati dalle varie chemokine nell'alveolo, e' ormai acclarato (1) cosi' come e' 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.

*Colchicina.* La Colchicina è un agente alcaloide approvato in Italia per il trattamento della gotta e della pericardite acuta e ricorrente, ma è frequentemente utilizzato con buoni risultati in alcuni disordini auto-infiammatori quali la Febbre Mediterranea Familiare e la malattia di Behcet (3). Ha un'ampia attività 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 osservata 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 ( $P=0.05$ ) (14,15).

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

*Anti-IL1 : quando e perché'.*

La prima molecola della immunità innata ad essere sintetizzata dagli pneumociti di tipo 2 (AT2) dopo l'ingresso di SARS-CoV2, è IL1 insieme a IL6, IFN a/b che innesca il processo infiammatorio iniziale, e se il virus non viene contenuto nella replicazione ed eliminato,

amplifica il processo infiammatorio. Questo razionale ha portato a considerare IL1 un possibile target nelle fasi iniziali della malattia, considerando anche il fatto che in corso di sepsi, IL1 non ha di fatto aumentato il rischio infettivo. Il primo farmaco utilizzato è stato Anakinra (IL1Ra- IL1 recettore antagonista). L'Anakinra è un antagonista umano del recettore dell'IL-1 approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide, le sindromi febbrili periodiche e la malattia di Still (1). L'IL-1 $\beta$  (e l'IL-1 $\alpha$ ) stimolano il rilascio dei mediatori dell'infiammazione, modulano l'homing delle cellule del sistema immunitario verso il sito di infezione e inducono la secrezione di altre citochine infiammatorie (1,14). Inoltre, l'Anakinra è efficace nella sindrome da attivazione macrofagica secondaria a stati settici (15). Una recente revisione sistematica della letteratura e meta-analisi ha analizzato l'efficacia e sicurezza di questo farmaco nei pazienti affetti da COVID-19 (16). Gli Autori hanno incluso 7 studi per un totale di 346 pazienti. Quattro di questi studi erano prospettici e 3 retrospettivi, inoltre differivano per la dose e via di somministrazione del farmaco e nella severità del COVID-19 nella popolazione arruolata (prevalentemente forme severe/critiche). In generale, Anakinra è stato associato con un miglioramento clinico in due studi retrospettivi su 22 e 45 pazienti e in uno studio prospettico (OR 1.77, 95% CI 1.52-2.06). Un miglioramento nella sopravvivenza è stato osservato in un piccolo studio retrospettivo (RR 0.24, 95% CI 0.07-0.79), mentre i dati aggregati dei due studi prospettici perdono la significativa statistica (RR 0.70, 95% CI 0.31-1.58, I<sup>2</sup>=32.8%). L'unico studio randomizzato controllato in pazienti con COVID-19, ha dato invece risultati poco incoraggianti (17). Si tratta di uno studio multicentrico, open-label, bayesiano realizzato all'interno della coorte studio CORIMUNO-19, in pazienti con forme moderato/severe di COVID-19, che richiedevano almeno 3 L/min di ossigeno, ma non ventilazione meccanica o ammissione all'Unità di Terapia Intensiva (UTI), e con una proteina C-reattiva di almeno 25 mg/L (13). I pazienti hanno ricevuto la terapia standard di cura più Anakinra endovena (400 mg/die per 3 giorni, 200 mg il quarto e 100mg il quinto giorno), o soltanto terapia standard. Lo studio non ha evidenziato differenze significative tra i 2 gruppi negli end-points primari tra cui il miglioramento clinico al quarto giorno, la necessità di ventilazione meccanica al giorno 14 [47%, vs 51%, HR 1.0 (0.6-1.5)], e il tasso di mortalità al giorno 28 [22% vs 24%, HR 0.77(0.33-1.77)]. Appare importante sottolineare che il 50% riceveva steroidi (non precisata la dose) ed antivirali non ben precisati. Purtroppo, la durata della malattia di 10 gg di media, prima della randomizzazione, e la non stratificazione dei pazienti secondo scala NIAID e secondo i criteri di severità per ARDS (tab.1), impediscono qualsiasi conclusione, sulla efficacia del farmaco che dovrebbe sulla base della fisiopatologia essere utilizzato molto precocemente in stadio moderato-severo. Sono attualmente in corso diversi studi randomizzati controllati, per valutare l'efficacia di anakinra a differenti dosaggi, in forme più severe di COVID-19 e in associazione a differenti terapie. In particolare, è stato appena completato lo studio CORIMUNO-2 che ha l'obiettivo di analizzare l'effetto di anakinra in pazienti con forme severe di COVID-19, ricoverati in terapia intensiva i cui risultati non sono ancora disponibili. **Take home message** :la colchicina ha limitato soltanto la ospedalizzazione. Non è indicata in pazienti ricoverati. Il blocco di IL1 $\beta$  e  $\alpha$ , confermato da studio randomizzato potrà diventare un target possibile.

### **Bibliografia .**

1. Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S. et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. *Europ.J.Clin.Invest.* 2020;50:e13342

2. Gremese E, Ferraccioli G. The pathogenesis of microthrombi in COVID-19 cannot be controlled by DOAC: NETosis should be the target. J Intern Med. 2021;289:420-421  
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>
3. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, et al. Update on colchicine, 2017. Rheumatology 2018;57:i4i11
4. Y.Y. Leung, L.L. Yao Hui, V.B. Kraus, Colchicine–Update on mechanisms of action and therapeutic uses, Semin. Arthritis Rheum. 45 (2015) 341–350
5. Brunetti L, Diawara O, Tsai A et al. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. J. Clin. Med. 2020, 9, 2961
6. Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C et al. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021;00:1–8.
6. Salah HM, Mehta JI. Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. Am J Cardiol 2021;00:1–2
7. Devereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical. JAMA Netw Open 2020;3:e2013136
8. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalized patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Ann Rheum Dis 2020;79:1286–1289.
9. Sandhu T, Tieng A, Chilimuri S, et al. A case control study to evaluate the impact of colchicine on patients admitted to the hospital with moderate to severe COVID-19 infection. Can J Infect Dis Med Microbiol 2020;2020:8865954.
10. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. medRxiv 2020. 2020.08.06.20169573.
11. Pinzon MA, Arango DC, Betancur JP, et al. Clinical outcome of patients with COVID-19 pneumonia treated with corticosteroids and colchicine in Colombia. Research Square. 2020.
12. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. medRxiv 2021. 2021.01.26.21250494.
13. Alunno A, Najm A, Mariette X et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. Ann Rheum Dis 2021;0:1–13.
14. Behrens, E.M. and G.A. Koretzky, Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. Arthritis Rheumatol, 2017. 69: p. 1135-1143.
15. Shakoory, B., Carcillo JA, Chatham WW, et al., Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. Crit Care Med, 2016. 44: 275-81.
16. Khan Fa, Stewart I, Fabbri L et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. Thorax 2021;0:1–13.
17. The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021;9: 295–304

#### **4: Steroidi . Quando e perche' !**

( Marotto D<sup>1</sup>, Bazzichi L<sup>2</sup>, Sarzi Puttini P<sup>3</sup>- Ospedale P.Dettori, Tempio Pausania, Sardegna<sup>1</sup>; Universita' di Pisa<sup>2</sup>; Universita' di Milano, Ospedale Sacco, MI<sup>3</sup> )

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, National Institutes of Health (NIH, USA), 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 da Covid-19 è servita da potente stimolo per lo sviluppo di nuovi trials clinici fornendo maggiori dati che ad oggi stanno dimostrando una ridotta mortalità associata all'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti affetti da COVID19 in insufficienza respiratoria.

Sin dalla prima fase (i 7-8 gg 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 infatti una disregolazione tra citochine antiinfiammatorie e pro-infiammatorie (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e TNF- $\alpha$ ) a favore di queste ultime, conseguente ad attivazione abnorme di un elevato numero di cellule immunitarie tra cui neutrofili, monociti, macrofagi ed infine linfociti B e T (1-5).

Un ruolo chiave nella cascata infiammatoria è rivestito dal fattore nucleare  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) ubiquitario nella maggior parte delle cellule che viene rapidamente attivato entro pochi minuti in seguito alla fosforilazione di I $\kappa\beta$ , poliubiquitinazione e degradazione da parte del proteasoma 26S, che libera NF- $\kappa\beta$  dal complesso NF- $\kappa\beta$ /I $\kappa\beta$ . Questo avviene ad opera di vari ligandi di Toll like receptors (TLRs) tra cui lipopolisaccaridi, DNA, RNA, stress chimici e fisici e citochine infiammatorie. Una volta attivato NF- $\kappa\beta$  promuove a 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 $\alpha$  (recettore  $\alpha$  dei glucocorticoidi attivato) interferiscono attraverso molteplici meccanismi con l'attività del NF- $\kappa\beta$  (6) portando alla downregulation dei marcatori di infiammazione, coagulazione e fibroproliferazione attivati dal fattore nucleare  $\kappa\beta$  sistemico e polmonare) (7-9) con una risoluzione accelerata della malattia (8). Alcuni 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, "Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 condotta dal WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group" (14) aveva come obiettivo primario quello di stimare l'associazione tra la somministrazione di corticosteroidi, rispetto allo standard di cura, e la mortalità per tutte le cause a 28 giorni in pazienti ospedalizzati in condizioni critiche con COVID-19 sospetto o confermato. L'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 corticosteroidico utilizzato nel gruppo di intervento; I dosaggi utilizzati andavano dai 6 mg/die di Dexa del Recovery trial ,ai 20 mg/die x 5 gg poi 10 mg/die per altri 5 gg del trial Dexa-Covid 19, ai 200 mg/die di Hydro 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 6-MP per 5 gg del trial Steroids-SARI. (5) . Tab.1

<b>Trial</b>	<b>Principio attivo utilizzato</b>	<b>Dosaggio/modalità somministrazione/durata trattamento</b>	<b>N°totale di paz arruolati</b>	<b>bibliografia</b>
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 una Odds ratio (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. E' 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 comorbidity, 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 Dexametasona e Hydrocortisone ed in misura minore il Methylprednisolone non permettono di porre un'indicazione preferenziale ad un principio attivo rispetto ad un altro. Riguardo il dosaggio da utilizzare al momento non ci sono dati che mostrino una maggiore efficacia di dosi elevate rispetto a dosi ridotte. Da indicazione del CHMP<sup>20</sup>, per il Dexametasona il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. E' 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 ACE 2 e di TMPRSS2 negli pneumociti di tipo 2 ed in una diretta attività anti-virale sui Coronaviridae (23). Per raccomandare a domicilio l'uso di steroidi, che hanno un effetto diretto sulla sintesi ed espressione di Interferon  $\alpha/\beta$  fondamentali nella risposta immune innata precoce, per via inalatoria è necessario attendere i trials controllati attualmente in corso (ClinicaTrialsGov.)

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, le dosi, 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<sup>5</sup>.

**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 piu' utilizzato e' il desametasone al dosaggio di 6 mg/die per 10 gg di trattamento*

### **Bibliografia .**

1. Azkur AK, Akdis M, Azkur D. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75:1564-81.
2. Gremese E, Ferraccioli ES, Alivernini S. et al. Basic immunology may lead to translational therapeutic rationale: SARS-CoV-2 and rheumatic diseases. *Europ.J.Clin.Invest*. 2020;50:e13342
3. Ruan Q, Yang K, Wang W. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46:1294-7. DOI
4. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506. D
5. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, Tateda K, Hiramatsu K, Kadota JI. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1):20935. doi: 10.1038/s41598-020-78054-2. PMID: 33262415; PMCID: PMC7708623.
6. Meduri G.U., Carratu P., Freire A.X. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS *European Respiratory Journal* Aug 2003, 22 (42 suppl) 57s-64s; DOI: 10.1183/09031936.03.00420903
7. Arabi, Y.M., Chrousos, G.P., Meduri, G.U. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med* **46**, 2067–2070 (2020)
8. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE (2009) Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 136:1631–1643
9. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, Marik PE, Meduri GU, Olsen KM, Rochweg B, Rodgers SC, Russell JA, Van den Berghe G (2017) Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multispecialty task force of the society of critical care medicine (SCCM) and the European society of intensive care medicine (ESICM). *Intensive Care Med* 43:1781–1792
10. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8:267-76.
11. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 757-767
12. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395:473-5.
13. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020;
14. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P,

- Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Møller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434
15. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, for the Metcovid Team. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1177DOI
  16. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1307-16. DOI
  17. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1317-29. DOI
  18. Dequin PF, Heming N, Meziani F, CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1298-306. DOI
  19. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2021436
  20. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi\\_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc)
  21. World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19. 2020.
  22. Ramakrishnan S., Nicolau DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial . *Lancet Rep.Med*. 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)
  23. Finney LJ, Glanville N, Hugo Farne H et al., Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J.Allergy Clin. Immunol* 2021;147:510-9)
  24. Meduri GU, Chrousos GP (2020) General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections. *Front Endocrinol* 11:161
  25. Jalkanen J, Pettila V, Huttunen T, Hollmen M, Jalkanen S (2020) Glucocorticoids inhibit type I IFN beta signaling and the upregulation of CD73 in human lung. *Intensive Care Med*

### **5: Anti-JAK : Inibitori delle Janus kinasi (anti-JAKs). Quando e perche' !**

(Cantini F<sup>1</sup>, Birra D<sup>2</sup>, Moscato P<sup>2</sup>; Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Centro, Ospedale di Prato, Prato<sup>1</sup>- Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Via San Leonardo I, Salerno<sup>2</sup>)

Molte delle citochine implicate nella reazione iper-infiammatoria in corso di COVID-19, IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IL-22, IL-23 and IFN- $\gamma$  esercitano la loro azione attraverso l'attivazione delle Janus Chinasi (JAKs).

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

#### **Ruxolitinib (inibitore delle JAK1/2).**

Alcuni studi in aperto sull'impiego di ruxolitinib alle dosi di 10 o 15 mg/die in serie cliniche numericamente assai limitate di pazienti con COVID-19 moderata-severa riportavano l'efficacia del farmaco nel migliorare lo stato di malattia, la percentuale di ammissione in terapia intensiva e la

mortalità [1-5]. Questi risultati incoraggianti sono stati disattesi da 2 studi randomizzati, in doppio cieco, placebo controllati. Il primo studio, condotto in Cina su 40 pazienti dimostrava l'inefficacia del farmaco [6], e nel secondo studio, sponsorizzato da Novartis, l'impiego di ruxolitinib non ha permesso di raggiungere l'obiettivo primario costituito dalla riduzione della percentuale di pazienti che richiedevano intubazione e della mortalità [7].

*Tofacitinib (inibitore delle JAK 1/2/3) ed upadacitinib (inibitore della JAK-1).*

Dei 5 studi di tofacitinib registrati sul portale Clin Trial Gov, non ci sono ancora dati pubblicati, mentre non ci sono studi in atto sull'impiego di upadacitinib.

*Baricitinib (inibitore delle JAK 1/2).*

L'evidenza di efficacia di baricitinib nella polmonite moderata-severa in corso di COVID-19 è stata per la prima volta riportata in Italia. In uno studio pilota monocentrico su 12 pazienti [8], pubblicato in Aprile 2020, e successivamente in uno multicentrico su 113 pazienti pubblicato in Giugno 2020 [9] baricitinib risultava efficace nel ridurre la percentuale di ammissioni in terapia intensiva e la mortalità.

Risultati analoghi di efficacia di baricitinib sono stati pubblicati successivamente da altri Autori [10-14].

Su queste basi, da parte del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), è stato disegnato uno studio in doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato in 1033 pazienti ospedalizzati per valutare l'efficacia di baricitinib 4 mg/die in combinazione con remdesivir rispetto al gruppo di controllo trattato con solo remdesivir [15]. L'impiego di baricitinib è risultato efficace nel ridurre in maniera significativa il tempo medio di guarigione (7 giorni vs 8;  $p=0.03$ ). La severità di malattia era valutata mediante una scala ordinale con punteggio da 1 ad 8. Come evidenziato in un recente editoriale [16], l'efficacia di baricitinib è risultata elevata in pazienti con punteggio 5 e soprattutto 6 (pazienti non intubati, che richiedevano supporto di ossigeno a basso o ad alto flusso), con riduzione del tempo di guarigione di 8 giorni rispetto al gruppo di controllo e riduzione significativa della mortalità. Questo dato pertanto indica chiaramente il posizionamento del farmaco nella terapia della COVID-19 soprattutto nella forma più severa. Da notare che solo una piccola quota di pazienti con score 5 o 6 faceva uso di steroide.

Negli studi citati il trattamento con baricitinib si è dimostrato sicuro.

Trials in corso, sponsorizzati rispettivamente da Eli-Lilly Inc., e dall'NIAID [17,18], daranno possibili conferme sull'efficacia di baricitinib rispetto al trattamento con terapia standard e rispetto al desametasone nei pazienti non intubati che necessitano di ossigeno a basso ed alto flusso. I risultati dello studio baricitinib+terapia standard vs terapia standard+placebo (studio COV-BARRIER) resi parzialmente noti da un press release da parte di Ely Lilly (19), hanno dimostrato che l'end-point primario dello studio, costituito dalla proporzione dei pazienti (1520 pazienti randomizzati) che progredivano verso una malattia severa, non è stato raggiunto. Tuttavia nel gruppo baricitinib risultava una riduzione della mortalità del 38% rispetto al gruppo di controllo ( $p=0.0018$ ). La riduzione della mortalità era più pronunciata nei pazienti con score 6 della scala ordinale NIAID ( $p\text{-value}=0.0065$ ). Da sottolineare che circa l'80% dei pazienti di entrambi i gruppi ricevevano desametasone: pertanto i risultati hanno evidenziato la superiorità del trattamento combinato con baricitinib. La frequenza degli eventi avversi nei due gruppi era sovrapponibile.

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

### **Bibliografia.**

1. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia*. 2020 Jul;34(7):1805-1815. doi: 10.1038/s41375-020-0891-0.
2. Capochiani E, Frediani B, Iervasi G, et al. Ruxolitinib rapidly reduces Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19 disease. Analysis of data

- collection from RESPIRE protocol. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 4;7:466. doi: 10.3389/fmed.2020.00466.
3. Vannucchi AM, Sordi B, Morettini A, et al. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study. *Leukemia*. 2020 Aug 19;1-13. doi: 10.1038/s41375-020-01018-y.
  4. Giudice V, Pagliano P, Vatrella A, et al. Combination of Ruxolitinib and Eculizumab for Treatment of Severe SARS-CoV-2- Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Controlled Study. *Front Pharmacol*. 2020 Jun 5;11:857. doi: 10.3389/fphar.2020.00857.
  5. D'Alessio A, Del Poggio P, Bracchi F, et al. Low-dose ruxolitinib plus steroid in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Leukemia*. 2021 Feb;35(2):635-638. doi: 10.1038/s41375-020-01087-z.
  6. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):137-146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
  7. Novartis. Novartis provides update on RUXCOVID study of ruxolitinib for hospitalized patients with COVID-19. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-ruxcovid-study-ruxolitinib-hospitalized-patients-covid-19>.
  8. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017. Epub 2020 Apr 23.
  9. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052. Epub 2020 Jun 24.
  10. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6409-6416. doi: 10.1172/JCI141772.
  11. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020 Aug 7;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697.
  12. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, et al. Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 29;ciaa879. doi: 10.1093/cid/ciaa879.
  13. Stebbing J, Sánchez Nievas G, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv*. 2021 Jan 1;7(1):eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724.
  14. Hasan MJ, Rabbani R, Anam AM, Huq SMR. Additional baricitinib loading dose improves clinical outcome in COVID-19. *Open Med (Wars)*. 2020 Dec 5;16(1):41-46. doi: 10.1515/med-2021-0010.
  15. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
  16. Goletti, D, Cantini F. Baricitinib Therapy in COVID-19 Pneumonia - A Unmet Need Fulfilled. *N Engl J Med* 384;9, 867-869, doi: 10.1056/NEJMe2034982.
  17. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19 (COV-BARRIER). *Clin Trial Gov*.
  18. Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). *Clin Trial Gov*.
  19. Eli Lilly. Lilly and Incyte announce results from the Phase 3 COV-BARRIER study of baricitinib in hospitalized COVID-19 patients. <https://www.prnewswire.com/news-releases/lilly-and-incyte-announce-results-from-the-phase-3-cov-barrier-study-of-baricitinib-in-hospitalized-covid-19-patients-301264421.html>
-

## 6. Anti-IL6 : quando e perche'.

( *Benucci M<sup>1</sup>, Damiani A<sup>1</sup>, Bartoli F<sup>1</sup>, Fiori G<sup>1</sup>, Li Gobbi F<sup>1</sup>, Gremese E<sup>2</sup>; Ospedale S. Giovanni di Dio , Azienda USL-Toscana Centro,Firenze<sup>1</sup>;Universita' Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli, RM<sup>2</sup> )*

Le manifestazioni più gravi dell'infezione da SARS-CoV-2 (*COVID-19 con grave danno polmonare o shock settico o insufficienza multiorgano*), avvengono come detto, nel contesto di una "Sindrome Iper-infiammatoria" . Lo studio piu' dettagliato ad oggi prodotto (1) in una coorte di 1484 pazienti, ricoverati negli Ospedali di New York City, seguiti in un follow-up di 41 gg, dopo il ricovero, ed i cui risultati sono stati poi validati in una coorte successiva di 231 pazienti, hanno dimostrato che dopo normalizzazione per severita' di malattia, ipossia, comorbidita' e biomarkers di laboratorio della infiammazione, i livelli sierici di IL6 e TNFa ,rimanevano predittori indipendenti e significativi della severita' di malattia e di successiva morte. Di particolare interesse risultava l'analisi su quale parametro immunologico risultava di clinica utilita' per stratificare i pazienti in relazione alla sopravvivenza finale , indipendentemente dai noti parametri ( febbre, saturazione di O<sub>2</sub>, atti respiratori, score di severita'). Il risultato e' stato che i livelli di IL6 (e di IL8) correlavano strettamente con la scala di severita' che considerava CT (Tomografia computerizzata) del torace, CrCL(Clearance Creatinina) , Ventilazione assistita meccanica (IMV), e uso di farmaci vasoattivi, mentre TNFa non distingueva pazienti moderati e severi, ma correlava soltanto con insufficienza multi organo . Gli AA concludevano dunque che L6 e TNFa risultavano sicuri predittori di decorso e prognosi, con IL6 piu' informative per una stratificazione. Il valore predittivo di outcome dei livelli sierici di IL6 era stato documentato in vari studi non controllati

Da ciò era nato l'interesse per le terapie anti-citochiniche/antinfiammatorie per la cura del COVID-19 ed in particolare delle terapie anti IL6 (2). Fra gli agenti bloccanti l'IL-6 il Tocilizumab (TOCI), introdotto nei primi anni 2000 per il trattamento di malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide refrattaria e l'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIG) (6-7), poi esteso (FDA 2017) al trattamento della Sindrome da rilascio di citochine (es. CART-T), ed il Sarilumab (SAR) sono i biologici piu' studiati e conosciuti per efficacia e sicurezza (3,4).

Oltre ai dati pre-clinici, che suggeriscono il razionale per l'uso di TOCI (Tocilizumab) nel trattamento del COVID-19, la revisione sistematica della letteratura ha dimostrato come questo abbia dato risultati favorevoli (*quando associato alla terapia standard*) prevalentemente nelle forme severe- critiche. In particolare lo studio REMAP-CAP ha valutato le differenze fra pazienti tutti con malattia severa-critica, ammessi in terapia intensiva per ricevere ventilazione meccanica o supporto cardiovascolare (ECMO) , e trattati con TOCI (353 pz) e SAR (Sarilumab) (48 pz) rispetto ad un gruppo di controllo (402 pz) che ricevevano terapia standard . Il numero (mediano) di giorni senza supporto d'organo risultava di 10 per il gruppo TOCI (*intervallo interquartile, da 1 a 16*), 11 per il gruppo SAR (*intervallo interquartile, da 0 a 16*) e 0 per il gruppo di controllo (*intervallo interquartile, da -1 a 15*). Le odds ratio (OR) normalizzate erano 1,64 per TOCI (intervallo al 95%, da 1,25 a 2,14) e 1,76 per SAR (*intervallo al 95%, da 1,17 a 2,91*) altamente significative. Lo studio ha mostrato miglioramento della sopravvivenza nei gruppi che utilizzavano il recettore dell'IL6 a 90 giorni , con una mortalita' del 28% per TOCI, 22.2% per SAR e 35.8% per i controlli ( $p < 0.01$ ) e tutti gli outcomes secondari significativamente a favore della terapia anti IL6 (5)

Le raccomandazioni di CDC-NIH ( Center Disease Control-National Institute of Health) sono per l'uso nelle forme severe-critiche insieme a Desametasone . A supporto di queste raccomandazioni i trials randomizzati su pazienti con COVID lieve , non hanno dimostrato differenze rispetto alla terapia standard (6,7)

La Società Italiana di Infettivologia e Malattie tropicali (*SIMIT - sezione Lombardia*) ha proposto invece criteri di selezione di pazienti per il trattamento con TOCI, quali: stato febbrile > 72 ore, sintomi per > 7 giorni, elevati livelli di IL-6 (> 40 pg/mL), livelli crescenti di D-dimero, proteina C-reattiva, ferritina e/o fibrinogeno, oltre alla necessità di ventilazione assistita (CPAP, NIV o IMV) (8). Gli effetti favorevoli del TOCI sullo stato pro-infiammatorio e pro-coagulante (9) sono chiari e

razionali ma allo stesso tempo un suo ruolo potenziale nel trattamento del COVID-19 (10), nelle diverse fasi di malattia è solo parzialmente definito. In particolare il momento ideale di somministrazione del TOCI, e' del tutto indefinito. Infatti uno studio *in fase di pubblicazione*, valutando l'effetto del farmaco somministrato in fase precoce rispetto a fase piu' tardiva dimostrerebbe che per ogni giorno aggiuntivo di ritardo (*calcolata come l'intervallo intercorso fra ammissione in degenza alla somministrazione del TOCI*), la probabilità di ricevere ventilazione meccanica aumenti in modo indipendente del 21% (IC 95%: [1,08, 1,38], p = 0,002) (11). E' chiaro che se questo venisse confermato in uno studio controllato, cambierebbe l'algoritmo terapeutico in modo sostanziale.

L'analisi della letteratura di tutti gli studi con anti-IL6 pubblicati , evidenzia una grande eterogeneita' nelle coorti studiate, nei dosaggi somministrati (*singola dose endovenosa oppure due dosi consecutive*) (12). Il Recovery collaborative group, ha dimostrato in un trial randomizzato , che anche in pazienti severi (Scala Ordinale 6) non in ICU, soprattutto nei maschi ed in combinazione con lo steroide il TOCI aumenta in modo clinicamente significativo (p=0.007) la sopravvivenza e la percentuale di dimissione (13)

Cinque studi hanno rilevato un tasso più elevato di infezioni tra i pazienti trattati con TOCI rispetto ai controlli, ma in 12 studi, tocilizumab è stato associato a un tasso inferiore o simile di infezioni secondarie rispetto ai controlli (12.).

In conclusione i dati ad oggi disponibili sui trials controllati, suggeriscono che il target IL6, risulta utile in pazienti con malattia severa-critica, in associazione a Desametasone. L'utilizzo in fase moderata e precoce, non ha ad oggi evidenze in trials controllati. **Take home message.** *La terapia anti-Il6 e' consigliata ad oggi nei pazienti con malattia severa e/o critica secondo la Scala Ordinale ed secondo i criteri di Berlino, insieme al Desametasone.*

### **Bibliografia.**

1. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine* 2020, 26 : 1636–1643
2. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 Aug 26 : e2141
3. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181:41-51.
4. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, , et al GEMELLI AGAINST COVID-19 Group. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia.*EclinicalMedicine.* 2020 Oct;27: 100553.
5. REMAP-CAP Investigators, , Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19.*N Engl J Med.* , 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2100433
6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383: 2333-44
7. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:24-31.
8. SIMIT. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19. <https://www.simit.org/news/11> vademecum-per-la-cura-delle-persone-con-malattia-da-covid-19. Published 2020. [Accessed June 29, 2020].
9. Levi M. Tocilizumab for severe COVID-19: a promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med.* 2020;76: 21-2
10. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:32-40.
11. Petrak R, Skorodin N, Van Hise NW, Fliegelman RM, Pinsky J, Didwania V, et al. Tocilizumab as a therapeutic agent for critically ill patients infected with SARS-CoV-2. *Clin.Transl.Science* 2020 <https://doi.org/10.1111/cts.12894>

12. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 2021 Feb 12;thoraxjnl-2020-215266. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215266.
13. RECOVERY Collaborative Group: Tocilizumab in patients admitted to hospital with 3 COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a 4 randomised, controlled, open-label, platform trial. *MedRxiv preprint*- <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>

## **7. LONG-COVID : cosa fare e cosa proporre .**

( *Ferraccioli G<sup>1</sup>, Lapadula G<sup>2</sup>; Universita' Cattolica del sacro Cuore, RM<sup>1</sup> ; Universita' di Bari, BA<sup>2</sup>*)

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 qualita' di vita, ma anche dispnea, tosse, persistente necessita' di ossigeno, palpitazioni e dolori toracici, manifestazioni tardive trombo-emboliche , nefropatia cronica, ed a rendere tutto piu' 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 piu' importanti. (1).E' evidente che in questa ottica necessitiamo di biomarcatori che possano dare informazioni sul target eventuale da trattare farmacologicamente e questo e' oggetto di intensi studi. I pazienti affetti da malattie autoimmuni infiammatorie e quelli affetti da artriti infiammatorie dovranno ancora di piu' continuare le loro terapie con la massima aderenza e compliance. Quali le percentuali di sintomi post-COVID ? nella stessa Review e' 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 ( eta' 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 e' 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*'.

## ***Bibliografia***

1. Nalbandian A., Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*.2021; <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

1. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* , 2020: 324, 603–605

<b>Pazienti SARS.CoV2 infetti</b>	<b>Terapie approvate FDA o FDA-EUA ( emergency used authorization). Trials randomizzati</b>
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 1-3/8)
Lieve COVID (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) (300 > 200)	Remdesivir ( no steroidi) (Scala Ordinale 5/8) + Enoxaparina (profilassi) (ammesso anche in Scala Ordinale 4 entro i 10 gg dall'inizio dei sintomi)
Moderato/severo COVID (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) < 200 > 100	Remdesivir + Baricitinib (o anti-IL6) (Scala Ordinale 6/8) ( + Desametasone PRN) +Enoxaparina (profilassi )
Severo/critico COVID (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) < 100	(scala ordinale 6-7/8) Desametasone 6 mg/die + anti IL6 + Enoxaparina profilassi

Tab.1:

**Criteri di Berlino per classificare severita' ARDS: Lieve** se PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e' <300 > 201-  
**Moderata** se PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 101 < 200 – **Severa** se PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 ( Berlin definition : The ARDS definition task force.Acute respiratory distress syndrome. JAMA 2012; 307: 2526-253 )

**Score Scala Ordinale NIAID** : 1: No ospedalizzazione, no limitazione alle attivita' quotidiane-2. No ospedalizzazione, limitate le attivita' quotidiane -3. Ospedalizzazione, non richiesta di Ossigeno, ricovero per infezione -4. Ospedalizzazione, non richiedente Ossigeno, ma necessita' di cure per COVID o altre comorbidita'-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)

### **Bibliografia .**

1. Berlin definition : The ARDS definition task force.Acute respiratory distress syndrome. JAMA 2012; 307: 2526-253

2. INSPIRATION Investigators

Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic Anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA 2021, DOI:10.1001/jama.2021.4152

3. Nadkarni GN, Lala A,Bagiella E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. JACC 2020, 76: 1815-26