



ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

## Accademia Nazionale dei Lincei

# Farmaci per la prevenzione e il trattamento di COVID-19 e delle sue complicanze:

## Report di Autunno 2020\*

### Documento della Commissione Covid-19

#### Indice

1. Riassunto .....	2
2. Introduzione .....	4
3. Farmaci che impediscono l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio .....	5
4. Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti del recettore dell'angiotensina .....	9
5. Remdesivir .....	12
6. Cloroquina e idrossicloroquina .....	17
7. Farmaci antinfiammatori non steroidei e COVID-19 .....	19
8. Inibitori del complemento .....	23
9. Anticoagulanti e altri farmaci antitrombotici .....	27
9a. Farmaci anticoagulanti .....	27
9b. Altri farmaci antitrombotici.....	30
10. Corticosteroidi .....	34

\*Questo documento è la traduzione del documento “ Drugs for the Prevention and Treatment of COVID-19 and its Complications. Fall 2020 Report” pubblicato il 30/11/2020 nel sito web dei Lincei, come aggiornamento del documento pubblicato a giugno 2020.

## 1. Riassunto

La Commissione COVID-19 dell'Accademia Nazionale dei Lincei ha esaminato le evidenze ad oggi disponibili sull'efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci per la prevenzione e il trattamento di COVID-19 e delle sue complicanze, nonché di alcuni farmaci già in uso per altre patologie. Sono attualmente in fase di valutazione, quanto a efficacia e sicurezza, diverse strategie farmacologiche che potrebbero in linea di principio prevenire l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio. Queste includono anticorpi neutralizzanti contro la proteina Spike del virus SARS-CoV-2, una forma ricombinante solubile dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)2 - il recettore di SARS-CoV2 - e farmaci che inibiscono l'attività o l'espressione della proteasi transmembrana serina 2 (TMPRSS2), necessaria alla scissione proteolitica della proteina Spike. Sebbene gli inibitori di (ACE)2 e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) possano incrementare l'espressione del gene ACE2 - un effetto che aumenterebbe il numero di molecole recettoriali disponibili a mediare l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule -, non vi sono prove che questi farmaci, di uso comune, siano dannosi (o benefici) nei pazienti con COVID-19. Pertanto, le persone con COVID-19 a cui siano stati prescritti inibitori ACE-inibitori o ARB per malattie cardiovascolari (o per altre ragioni), dovrebbero continuare ad usarli; inoltre, non è raccomandato l'impiego di questi farmaci al di fuori di studi clinici randomizzati (RCT).

Nelle fasi iniziali della pandemia, il Remdesivir era stato ritenuto un farmaco promettente per la terapia di COVID-19 in quanto in grado di inibire SARS-CoV-2 *in vitro*. In un recente RCT in doppio cieco, si è somministrato remdesivir per via endovenosa o placebo a 1.063 pazienti adulti ospedalizzati per COVID-19 con evidente coinvolgimento delle basse vie respiratorie: in questo studio, il remdesivir è stato superiore al placebo nel ridurre il tempo di recupero dei pazienti. Sulla base di questi risultati la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha emesso una autorizzazione per l'uso in emergenza (EUA) con cui si permetteva l'uso del remdesivir per il trattamento di adulti e bambini affetti da grave COVID-19 (1/05/2020); a questa, è seguita l'approvazione per l'uso in adulti e pazienti pediatriche che richiedessero il ricovero ospedaliero (22/10/2020). Tuttavia, i risultati preliminari del trial SOLIDARITY, sponsorizzato dalla WHO, hanno recentemente messo in discussione l'efficacia clinica del trattamento con remdesivir, dimostrando che questo farmaco non riduce la mortalità intra-ospedaliera di pazienti con COVID-19. Infine, sono stati da poco pubblicati (11/12/2020) i risultati dello studio ACTT-2, seconda fase dello studio randomizzato ACTT-1, che mostrano la superiorità del trattamento a base di remdesivir in combinazione con baricitinib (farmaco inibitore della Janus chinasi con effetti antinfiammatori), rispetto al solo remdesivir nel ridurre il tempo di recupero, accelerando il miglioramento dello stato clinico tra i pazienti con COVID-19.

In precedenza, la FDA aveva anche rilasciato un'EUA che consentiva l'impiego temporaneo di idrossiclorochina (HCQ) e cloroquina (CQ) durante la pandemia COVID-19 per il trattamento di pazienti ospedalizzati, quando questi non potessero partecipare a studi clinici o in assenza di tali studi. Questa decisione era basata in gran parte su considerazioni relative al meccanismo d'azione dei farmaci e su pressioni politiche. Studi successivi di natura descrittiva e un numero limitato di RCT non hanno dimostrato l'efficacia clinica di questi farmaci antimalarici, mentre hanno confermato la loro tossicità cardiaca dose-dipendente. Attualmente, le Linee Guida dei National Institutes of Health (NIH), USA, raccomandano di non utilizzare CQ o HCQ per il trattamento di COVID-19, tranne che nell'ambito di studi clinici.

All'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 si è sostenuto che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, potessero aggravare l'infezione mascherandone i sintomi. Tuttavia, a seguito di un attento esame delle prove sia l'OMS che l'EMA hanno ritirato questi avvisi. Pertanto, i pazienti che soffrono di dolore cronico dovrebbero continuare ad assumere i FANS piuttosto che ricorrere agli oppiacei.

E' anche stato proposto di limitare l'infiammazione tissutale associata al COVID-19 mediante l'inibizione del complemento: sono tuttavia necessari i risultati di RCT in corso per stabilire il potenziale terapeutico dell'inibizione di C3 o C5 per COVID-19, e per caratterizzare quali pazienti possano beneficiarne maggiormente.

Infine, una importante componente fisiopatologica di COVID-19 è l'alterazione della cascata della coagulazione e del sistema fibrinolitico. In larga parte sulla base di studi osservazionali, la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ha suggerito di valutare il D-dimero, il tempo di protrombina e il conteggio delle piastrine in tutti i pazienti COVID-19. La ISTH raccomanda inoltre che, a meno di controindicazioni, tutti i pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale siano trattati con dosi profilattiche di eparina a basso peso molecolare. Sono attualmente in corso ulteriori RCT su diversi agenti antitrombotici, compresa l'aspirina a basse dosi (studio RECOVERY).

Sperimentazioni cliniche condotte su numeri elevati di pazienti ospedalizzati in condizioni critiche, hanno recentemente evidenziato i benefici dei corticosteroidi nel trattamento di COVID-19: questi studi hanno mostrato una riduzione significativa della mortalità nei pazienti trattati con corticosteroidi rispetto a quelli curati con le sole terapie usuali. Una recente meta-analisi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha confermato l'utilità del desametasone in pazienti COVID-19 con gravi complicanze polmonari.

## 2. Introduzione

I Coronavirus (CoV), un gruppo di virus con genoma a filamento positivo di RNA racchiuso in un capside elicoidale circondato da una membrana lipoproteica (envelope), sono stati scoperti negli anni '60 e, poiché diversi ceppi causavano il comune raffreddore, si è inizialmente ritenuto che provocassero solo malattie lievi nell'uomo (1). L'emergere nel 2003 dell'epidemia SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, sindrome respiratoria acuta grave) e nel 2012 dell'epidemia MERS (Middle East Respiratory Syndrome, sindrome respiratoria del Medio Oriente), hanno radicalmente cambiato questa opinione: le due infezioni zoonotiche hanno prodotto tassi di mortalità superiori rispettivamente al 10% e al 35% (2).

Il nuovo coronavirus SARS-CoV-2, scoperto nel 2019, continua in questo momento a diffondersi rapidamente tra la popolazione umana. Il 30 gennaio 2020 l'OMS lo ha definito un'emergenza sanitaria pubblica, e il 25 maggio 2020 (data di compilazione del nostro primo Report, <https://www.lincci.it/it/article/drugs-prevention-and-treatment-covid-19>) il numero totale di casi di COVID-19 confermati in laboratorio era di oltre 5.470.900, diffusi in almeno 177 Paesi, con più di 346.000 decessi. Oggi (22 novembre 2020) contiamo 58.287.853 casi e 1.382.835 decessi. Date le proporzioni senza precedenti della pandemia in molti paesi e l'aumento del numero di decessi a livello mondiale, negli ultimi mesi abbiamo assistito ad una corsa alla ricerca di farmaci e trattamenti biologici per salvare la vita dei pazienti ospedalizzati e gravemente malati; in parallelo, abbiamo anche potuto osservare una corsa simile per lo sviluppo di vaccini. Riguardo alla terapia, sono in corso studi clinici randomizzati per testare farmaci sperimentali candidati o farmaci già esistenti, da convertire al nuovo scopo. E' oggetto di dibattito quali siano i migliori approcci terapeutici nella fase iniziale e blanda di COVID-19, e anche in questo caso si pone l'accento sulla necessità che questi siano valutati mediante studi clinici randomizzati. Tuttavia, in tempi come quelli attuali le Autorità di controllo possono rilasciare autorizzazioni d'emergenza (EUA) che permettano il temporaneo uso di farmaci. Come esempio, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense aveva emanato una EUA per l'impiego di cloroquina e idrossi-cloroquina in casi di COVID-19. Tuttavia, la documentazione di questa autorizzazione non comprendeva né citava prove specifiche su cui si fosse basata la decisione della FDA, rendendo difficile la valutazione delle relative evidenze scientifiche. Nonostante ciò, medici e personale sanitario hanno interpretato l'EUA per l'idrossi-cloroquina come un'indicazione a incorporare questo farmaco nei protocolli terapeutici per il trattamento dei pazienti COVID-19. Tuttavia, il 15 giugno 2020 la FDA ha informato che stava revocando l'EUA dei due farmaci, affermando che è "improbabile che siano efficaci" e che le attuali linee guida nazionali non raccomandano di utilizzarli al di fuori degli studi clinici (Capitolo 5, vedi sotto).

Questa Commissione ritiene che sia necessario condurre studi clinici rigorosi sui farmaci candidati alla cura di COVID-19: solo questi possono fornire dati scientifici sufficienti e valutabili in modo preciso, che permettano di distinguere tra episodi aneddotici e prove

scientifiche. In assenza di questi studi e in circostanze di alta pressione come le attuali, subentra il rischio di seminare confusione tra i medici che hanno in cura pazienti COVID-19.

La Commissione COVID-19 della Accademia Nazionale dei Lincei ha preparato una breve rassegna delle evidenze scientifiche oggi disponibili sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci esistenti e nuovi per la prevenzione e il trattamento di COVID-19 e delle sue complicanze. La rassegna riguarda i farmaci che impediscono l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio e l'uso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB); le evidenze sui benefici del nuovo farmaco antivirale remdesivir; il dibattito sull'efficacia della cloroquina e dell'idrossi-cloroquina; le evidenze sui rischi/benefici nell'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); il possibile ruolo degli inibitori del complemento, così come degli anticoagulanti e altri farmaci antitrombotici, nella prevenzione e/o nel trattamento delle complicanze infiammatorie e vascolari della malattia; e il ruolo dei corticosteroidi nel trattamento di pazienti ricoverati per complicanze polmonari severe dell'infezione da SARS-CoV-2.

Questa rassegna non intende raccomandare alcun farmaco sperimentale, ma esaminare le evidenze a sostegno dell'efficacia e della sicurezza dei trattamenti farmacologici, evidenziare la posizione ufficiale delle autorità sanitarie e dei comitati di esperti in relazione a ciascun farmaco o classe di farmaci considerati, e menzionare brevemente gli studi in corso registrati su [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) o sul registro dell'OMS.

### ***Bibliografia***

1. J. Cui, F. Li & Z. Shi Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Rev. Microbiol.* 2019, 17:181-192.
2. T.S. Fung & D.X. Liu. Human Coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu. Rev. Microbiol.* 2019, 73:529-557.

### **3. Farmaci che impediscono l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio**

La fusione del virus SARS-CoV-2 con la membrana delle cellule è mediata dalla proteina Spike, che protrude dalla superficie del virus: questa si lega al proprio recettore, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE2), ed è quindi attivata mediante proteolisi dalla serin-proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2) (Figura) (1, 2). Analisi bioinformatiche basate sulla struttura delle proteine prevedono che anche la dipeptidil-peptidasi-4 transmembrana (DPP4), che è il recettore di MERS-CoV, possa interagire con SARS-CoV-2 (3): tuttavia, la DPP4 non è in grado di mediare l'ingresso del virus SARS-CoV-2 in cellule prive di ACE2 (1).

Un'altra proteasi tissutale, la proproteina convertasi furina, è coinvolta nella scissione della proteina Spike, forse promuovendone la proteolisi da parte di TMPRSS2 (4). Tuttavia, la furina non può essere considerata un buon bersaglio in quanto i suoi inibitori, a differenza degli inibitori di TMPRSS2, possono interferire con importanti funzioni cellulari. In sintesi, gli approcci attuali volti a bloccare l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule si basano su i) trattamenti che inibiscono l'interazione Spike-ACE2 o ii) l'inibizione di TMPRSS2.

L'interazione tra la proteina Spike del virus e ACE2 può essere bloccata da anticorpi anti-Spike e dalla presenza di ACE2 solubile. Attualmente, in diversi paesi viene praticata l'immunizzazione passiva con plasma proveniente da pazienti convalescenti, con l'idea che gli anticorpi neutralizzanti potrebbero sia inibire il legame del virus alla cellula che promuoverne la clearance da parte delle cellule immunitarie. Gli anticorpi neutralizzanti sono quindi considerati dei candidati promettenti per il trattamento profilattico e terapeutico di COVID-19. L'esperienza precedente con altre malattie virali suggerisce comunque che sia necessario identificare donatori con elevati titoli sierici di anticorpi neutralizzanti (una parte di coloro che si riprendono da COVID-19 hanno titoli bassi) e considerare il rischio che gli anticorpi provochino un potenziamento dell'infezione (ADE) (5). Queste considerazioni mettono in luce la necessità di studi clinici randomizzati che valutino l'efficacia e la sicurezza del plasma anti-SARS-CoV-2 di pazienti convalescenti: a questo proposito, sono attualmente in corso almeno due studi (*EudraCT Numero: 2020-001310-38; ChiCTR Numero: ChiCTR2000030010*). Si è scoperto che gli anticorpi monoclonali contro SARS-CoV-2, alcuni dei quali derivati dalle cellule B dei pazienti COVID-19, neutralizzano il virus in cellule coltivate *in vitro* (6, 7); inoltre, un recente studio in un modello murino transgenico con ACE2 umano ha confermato che specifici anticorpi monoclonali possono ridurre il titolo virale nei polmoni infetti (8). Quest'ultimo rapporto è stato integrato da un'analisi strutturale dettagliata dell'interazione tra anticorpo, il dominio di legame al recettore (RBD) della proteina Spike e ACE2, fornendo così importanti informazioni per lo sviluppo di vaccini e di piccole molecole o peptidi inibitori.

Un approccio alternativo per bloccare l'interazione tra SARS-Cov-2 e il recettore ACE2 è l'uso di miniproteine inibitrici attive a dosi picomolari, che si legano con alta affinità alla proteina Spike di SARS-COV-2 e competono con il suo legame ad ACE2. Una ricerca recente mostra che due degli inibitori progettati prevengono l'infezione nelle cellule in coltura in modo più efficiente rispetto ai più potenti anticorpi monoclonali descritti finora (9).

La somministrazione di una grande quantità di ACE2 solubile può neutralizzare il virus e rallentare il suo ingresso nelle cellule. È interessante notare che un ACE2 ricombinante solubile umano (rhsACE2), corrispondente al dominio extracellulare di ACE2 e sviluppato diversi anni fa, si è dimostrato sicuro in studi clinici di Fase I e Fase II portati a compimento in volontari sani e in una piccola coorte di pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (*ClinicalTrials.gov identifier: NCT00886353*) (10,11). Recentemente, si è trovato che rhsACE2 inibisce l'infezione da SARS-CoV-2 nelle cellule in coltura, nei vasi sanguigni

umani e in organoidi renali (12) ed è stato lanciato uno studio clinico per utilizzarlo nel trattamento dei pazienti con COVID-19 (*ClinicalTrials.gov identifier: NCT04335136*).

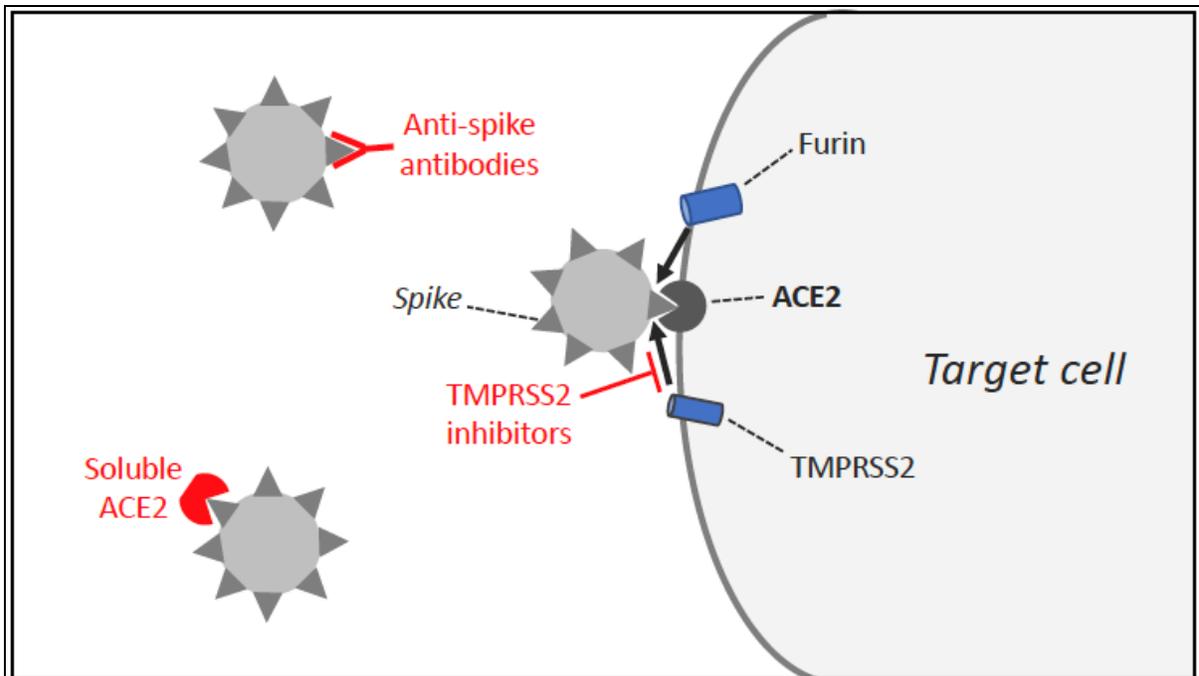
Potremmo impiegare anche gli inibitori della proteasi TMPRSS2 per bloccare un passaggio cruciale della fusione del virus con la membrana cellulare. L'inibitore della proteasi TMPRSS2, il camostat mesilato, è in grado di impedire l'ingresso di SARS-Cov-2 nelle cellule di linee polmonari (2). L'uso di questo farmaco è approvato in Giappone e in Corea per la cura della pancreatite cronica e, in uno studio clinico, il suo impiego è stato convertito alla terapia per COVID-19 (*ClinicalTrials.gov numero NCT04353284*). Il nafamostat mesilato, un altro farmaco utilizzato da molti anni in Giappone per la pancreatite acuta e la coagulazione intravascolare disseminata (DIC), inibisce l'infezione da SARS-CoV-2 delle cellule polmonari umane Calu3 a dosi nanomolari, con un'efficienza 10-15 volte superiore a quella del camostat mesilato (13, 14, 15). Alcuni studi clinici stanno attualmente valutando l'efficacia del nafamostat nei pazienti COVID-19 (*ClinicalTrials.gov identifier: NCT04352400; Japan Registry of Clinical Trials: jRCTs031200026; Korea CRIS: KCT0005003*). È stato anche proposto di usare un altro inibitore di TMPRSS2, la bromesina, attualmente utilizzato come soppressore della tosse per la sua azione mucolitica, per il trattamento di COVID-19 (16, 17). Infine, poiché l'espressione di TMPRSS2 è controllata dagli androgeni - il che potrebbe spiegare la maggiore frequenza di COVID-19 grave nei maschi -, è possibile che gli antagonisti del recettore degli androgeni possano ridurre la suscettibilità a sviluppare una grave infezione COVID-19 (18). Questa possibilità è supportata da studi epidemiologici, che dimostrano che i pazienti con cancro alla prostata trattati con anti-androgeni si ammalano di COVID-19 con frequenza molto minore rispetto a quelli non trattati (19). Questo studio è supportato da nuovi risultati provenienti da diversi laboratori; oggi, l'effetto della soppressione del testosterone nei pazienti affetti da COVID-19 è oggetto di studi clinici, tra cui una sperimentazione che utilizza Degarelix, un farmaco approvato dalla FDA per il cancro alla prostata (*ClinicalTrials.gov identifier: NCT04397718*) (20).

## **Bibliografia**

1. Zhou P et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273.
2. Hoffmann M et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181:271-280.e8.
3. Li Y et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience*. 2020 May 13:101160.
4. Hoffmann M et al. A Multibasic Cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell*. 2020; 78:1-6.
5. Casadevall A & Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020; 130:1545.

6. Wang C et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11:2251.
7. Andreano E et al. Identification of neutralizing human monoclonal antibodies from Italian Covid-19 convalescent patients. *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.078154>.
8. Wu Y et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science* 2020:eabc2241. DOI: 10.1126/science.abc2241
9. Cao L et al. De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors. *Science* 2020; 10.1126/science.abd9909
10. Haschke M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52:783-792.
11. Khan A et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017; 21:234.
12. Monteil et al, Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020; 181:905-913.
13. Yamamoto M et al. The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 infection in vitro: an existing drug with multiple possible therapeutic effects. *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.054981>
14. Hoffmann M et al. Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: New treatment option for COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2020. doi:10.1128/AAC.00754-20.
15. Ko M et al. Comparative analysis of antiviral efficacy of FDA-approved drugs against SARS-CoV-2 in human lung cells: Nafamostat is the most potent antiviral drug candidate. *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.090035>
16. Maggio R, Corsini GU. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res*. 2020; 157:104837.
17. Habtemariam S et al. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacol Res*. 2020; 157:104853.
18. Stopsack KH et al, TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discovery*, 2020, April 10. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451.
19. Montopoli M et al, Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>

20. Wadman M. Why coronavirus hits men harder: sex hormones offer clues. Science 3 June, 2020. doi:10.1126/science.abd1288



L'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule avviene mediante il legame della proteina Spike, presente sulla superficie del virus, e l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), localizzato nella membrana cellulare e che funge da recettore del virus. La fusione del virus con la membrana plasmatica richiede anche la scissione proteolitica di Spike, operata dalle proteasi della cellula ospite serin-proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2) e Furina.

#### **4. Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti del recettore dell'angiotensina**

Come sopra riportato, l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule umane dipende dal suo legame con il proprio recettore, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), la cui azione fisiologica consiste nel contrastare l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (Figura) (1). Studi su animali suggeriscono che gli inibitori di ACE e i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB) possano incrementare l'espressione del gene ACE2 cardiaco (2), un effetto che accrescerebbe la disponibilità di molecole recettoriali per l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule (3-5). Tuttavia, se anche gli inibitori del sistema RAAS modificassero i livelli di ACE2 e/o la sua attività nelle cellule bersaglio, mancano dati clinici che indichino se ciò a sua volta faciliterebbe l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule.

Nonostante la mancanza di queste conoscenze di base, varie considerazioni hanno portato a speculare se gli inibitori di ACE e gli ARB possano essere dannosi (o benefici) nei pazienti con COVID-19 (3-5). Tuttavia, non vi è attualmente alcuna prova nell'uomo che stabilisca un legame tra l'uso di questi farmaci e un aumento del rischio di infezione da SARS-CoV-2 o della gravità della malattia. In effetti, tre recenti studi osservazionali\* condotti su 27.776 pazienti di diversi paesi e continenti affetti da COVID-19, diagnosticati oppure ricoverati in ospedale, non forniscono prove a sostegno dell'ipotesi che l'uso di inibitori di ACE o di ARB sia associato al rischio di contrarre COVID-19 (6,7), ad un maggior rischio di contrarre la malattia in forma grave tra i positivi (7), o ad un maggior rischio di morte tra i pazienti ospedalizzati con COVID-19 (8). Gli studi osservazionali hanno limiti intrinseci dovuti a fattori residui di confondimento, ma, nonostante si tratti di studi con disegni diversi, i loro risultati principali concordano nel non mostrare alcuna evidenza di danno associato al proseguimento dell'uso di ACE-inibitori e di ARB (5-8).

È stato ipotizzato che la somministrazione della proteina ricombinante ACE2 possa giovare a ripristinare l'equilibrio del sistema RAAS e prevenire lesioni polmonari (9). Tuttavia, in Cina è stato recentemente ritirato uno studio sull'impiego della proteina ricombinante ACE2 umana per il trattamento dei pazienti con COVID-19 (*ClinicalTrials.gov*, numero NCT04287686). Attualmente, due studi sul possibile impiego di losartan (un ARB) come terapia per il COVID-19 stanno reclutando pazienti statunitensi sia ospedalizzati (NCT04312009) che non ospedalizzati (NCT04311177) (4), che non siano stati trattati in precedenza con un inibitore di RAAS.

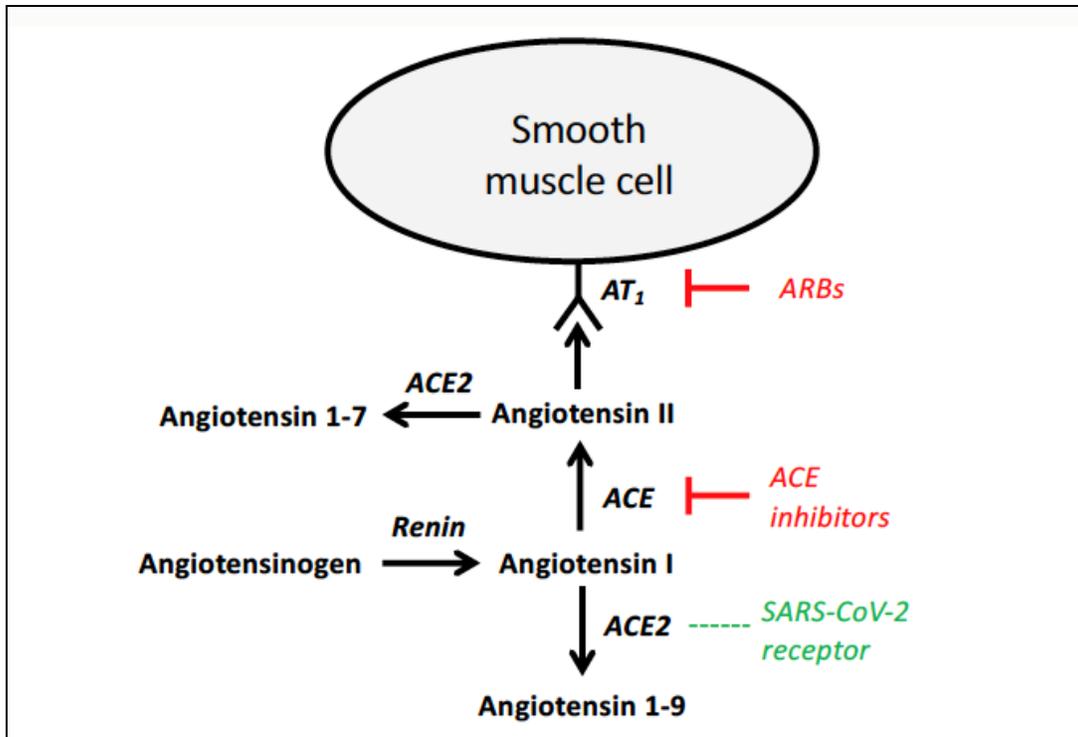
Nel frattempo, le recenti linee guida per il trattamento di COVID-19 dei National Institutes of Health (NIH), USA, indicano che i pazienti con COVID-19 ai quali siano stati prescritti ACE-inibitori o ARB per malattie cardiovascolari (o per altre indicazioni), proseguano la terapia con questi farmaci (10). In effetti, le principali istituzioni e società mediche, compresi i US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la European Society of Cardiology, l'American Heart Association e l'American College of Cardiology raccomandano di continuare la terapia con ACE-inibitori o farmaci ARB in tutti i pazienti a cui tali farmaci siano stati prescritti per patologie diverse da COVID-19 (3-5): la sospensione improvvisa degli inibitori di RAAS nei pazienti ad alto rischio (ad esempio, pazienti con scompenso cardiaco o che hanno subito un infarto del miocardio) potrebbe infatti causare instabilità clinica e un aumento della mortalità. Infine, il COVID-19 Treatment Guidelines Panel degli NIH raccomanda di non utilizzare inibitori di ACE o ARB per il trattamento di COVID-19 al di fuori di studi clinici (10).

## ***Bibliografia***

1. Hoffmann M et al. SARS- CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.

2. Ferrario CM et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
3. Sanders JM et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA* 2020;323:1824-36.
4. Vaduganathan M et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-9.
5. Jarcho JA et al. Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2462-4.
6. Mancia G et al. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-40.
7. Reynolds HR et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441-8.
8. Mehra MR et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e102.
9. Alhenc-Gelas F and Druke TB. Blockade of SARS-CoV-2 infection by recombinant soluble ACE2. *Kidney Int* 2020;97:1091-3
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www>

\* Il 4 giugno 2020 uno di questi lavori (ref. 8) è stato ritirato: "Poiché non è stato concesso a tutti gli autori l'accesso ai dati grezzi e i dati grezzi non hanno potuto essere messi a disposizione di un revisore terzo, non siamo in grado di convalidare le fonti primarie dei dati alla base del nostro articolo".



L'angiotensina II, derivata dall'angiotensina I ad opera dell'enzima di conversione dell'angiotensina, lega il recettore dell'angiotensina di tipo I (AT<sub>1</sub>) presente sulla superficie delle cellule muscolari lisce delle arterie inducendo vasocostrizione e aumento della pressione sanguigna. Gli inibitori di ACE e i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB) inibiscono la vasocostrizione indotta dall'angiotensina II, agendo quindi come antipertensivi.

Studi sperimentali hanno mostrato che gli inibitori di ACE e gli ARB aumentano i livelli di espressione di ACE2, che agisce come recettore di SARS-CoV-2, suggerendo la possibilità che questi farmaci possano modificare l'ingresso del virus nelle cellule e quindi il rischio di infezione (v. testo).

## 5. Remdesivir

Remdesivir, un profarmaco analogo dell'adenosina sviluppato originariamente per il trattamento del virus Ebola (EBOV), è in grado di inibire anche la replicazione dei coronavirus animali e umani *in vitro* e in studi preclinici (1). Dopo la sua diffusione all'interno delle cellule, il remdesivir è metabolizzato nella forma di nucleoside monofosfato e infine nel derivato attivo nucleoside trifosfato, che viene integrato nell'RNA virale dalla RNA polimerasi RNA-dipendente del virus, con conseguente terminazione della catena di RNA (1).

A causa della sua capacità di inibire la replicazione del virus SARS-CoV-2 in diversi tipi di cellule, comprese le cellule primarie derivate da epitelio delle vie aeree umane, si è

inizialmente ritenuto che remdesivir fosse un buon candidato per la terapia di COVID-19 (2,3). Oltre ai risultati degli studi *in vitro*, il trattamento con remdesivir, iniziato precocemente, ha prodotto benefici clinici in un modello di infezione da SARS-CoV-2 in macaco Rhesus, riducendo sia gli infiltrati polmonari che i titoli virali nei lavaggi bronco-alveolari (4).

Questi risultati, insieme alla valutazione del profilo di sicurezza del remdesivir effettuata nella sperimentazione clinica contro l'EBOV (5), hanno dato sostegno all'idea che il remdesivir potesse essere impiegato per la terapia contro la pandemia SARS-CoV-2. Hanno anche suscitato speranze i resoconti sul miglioramento clinico di un numero limitato di pazienti gravemente malati di COVID-19, trattati con remdesivir grazie ad una autorizzazione per uso compassionevole (6,7). Negli ultimi mesi sono stati perciò avviati numerosi studi mirati ad indagare l'efficacia del remdesivir, da solo o in combinazione con altri farmaci, contro COVID-19 (vedi *ClinicalTrials.gov*); tuttavia, questi studi hanno prodotto risultati contrastanti.

Uno studio randomizzato condotto in Cina, controllato con placebo, in cui il remdesivir è stato somministrato per via endovenosa a 236 pazienti con COVID-19 (8), non ha mostrato benefici significativi nei pazienti trattati; questo studio però non ha potuto escludere differenze clinicamente significative a seguito del trattamento con remdesivir, poiché è stato interrotto in anticipo dato che l'epidemia cinese si era attenuata.

Il 29 aprile 2020 il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) degli Stati Uniti ha annunciato i risultati preliminari dello studio *ACTT-1* (Adaptive COVID-19 Treatment Trial, *NCT04280705*), una sperimentazione di Fase 3 in doppio cieco, randomizzata, controllata con placebo, il cui scopo era valutare la sicurezza e l'efficacia del remdesivir rispetto a un placebo di controllo in 1.062 adulti ospedalizzati con COVID-19 e con interessamento delle basse vie respiratorie. Il rapporto finale dello studio, pubblicato il 5 novembre (9), ha concluso che il remdesivir era stato più efficace del placebo nel ridurre i tempi di recupero dei pazienti: una mediana di 10 giorni in ospedale (intervallo di confidenza del 95% [CI], da 9 a 11), rispetto ai 15 giorni (95% CI, da 13 a 18) per i pazienti assegnati al gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero: 1,29; 95% CI, da 1,12 a 1,49;  $P < 0,001$ ). Un diverso studio clinico in aperto, multicentrico e randomizzato (*NCT04292899*), ha confrontato due diversi percorsi terapeutici con remdesivir in pazienti con COVID-19 grave, che al ricovero non richiedevano ventilazione meccanica: questo studio ha rilevato che gli esiti dei trattamenti con remdesivir per 5 o 10 giorni non erano significativamente diversi (10).

Sulla base di questi risultati, il 1° maggio 2020 la FDA ha emanato un'autorizzazione all'uso d'emergenza (EUA) del remdesivir (VEKLURY®) negli Stati Uniti, per il trattamento di adulti e bambini con forme gravi di COVID-19 (11): a questa, è seguita l'autorizzazione all'impiego del farmaco nell'UE (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury#authorisation-details-section>). Il 22 ottobre 2020 la FDA ha approvato l'uso di VEKLURY in adulti e pazienti pediatrici (a partire dai 12 anni) che necessitano di ricovero ospedaliero (12).

Tuttavia, il tasso di mortalità registrato nello studio ACTT-1, anche se inferiore nei pazienti trattati con remdesivir, è rimasto elevato: le stime di Kaplan-Meier sulla mortalità al 15° giorno dopo l'arruolamento erano del 6,7% con remdesivir e dell'11,9% con placebo (rapporto di tasso di rischio (HR), 0,55; 95% CI, da 0,36 a 0,83); al 29° giorno erano rispettivamente dell'11,4% e del 15,2% nei due gruppi (HR, 0,73; 95% CI, da 0,52 a 1,03). Le differenze di mortalità tra i due gruppi variavano considerevolmente a seconda delle condizioni iniziali (baseline) più o meno gravi (9).

Sono stati pubblicati recentemente risultati incoraggianti sulla sopravvivenza dei pazienti trattati con remdesivir: tra questi, l'analisi comparativa dello studio SIMPLE-Severe di Fase 3 e una coorte retrospettiva di pazienti con COVID-19 grave (NCT04292899 e EUPAS34303) (13). In questa analisi, al quattordicesimo giorno remdesivir era associato sia ad un miglioramento del recupero clinico, sia ad una riduzione del 62% del rischio di mortalità, rispetto al trattamento standard [7,6% remdesivir *vs* 12,5% standard (adjusted odds ratio 0,38, 95% CI: 0,22-0,68, p=0,001)]. D'altra parte, in uno studio multinazionale in aperto remdesivir è risultato meno efficace in pazienti ospedalizzati con polmonite moderata COVID-19 (NCT04292730) (14).

Infine, il 15 ottobre 2020 sono stati resi noti, in forma di preprint, i risultati provvisori dello studio WHO SOLIDARITY, una sperimentazione a quattro bracci che mette a confronto remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir con interferone beta-1a, e cloroquina o idrossicloroquina (ISRCTN83971151/NCT04315948) (15). Questo studio globale, aperto, multicentrico e randomizzato è stato condotto su 11.266 adulti affetti da COVID-19 ospedalizzati, 2750 dei quali trattati con remdesivir e 4088 non trattati con il farmaco oggetto dello studio. I risultati mostrano che nessuno dei quattro farmaci aveva prodotto alcun beneficio rilevabile sia riguardo alla mortalità che al decorso della malattia. Nel caso del remdesivir, lo studio ha concluso che il remdesivir somministrato per via endovenosa aveva avuto poco o nessun effetto sulla durata della degenza ospedaliera (la percentuale di pazienti ancora ricoverata al settimo giorno, remdesivir *vs* controllo era: 69%*vs*59%), o sulla mortalità [RR=0,95 (0,81-1,11, p=0,50; 301/2743 remdesivir *vs* 303/2708 controllo)].

Anche se sarà necessario attendere la comparsa dei risultati finali dello studio, questi risultati negativi, benché intermedi, possono aumentare l'incertezza nella comunità medica: ad oggi disponiamo infatti di diversi studi clinici randomizzati sul remdesivir, in pazienti ospedalizzati, con risultati diversi. Questo quadro pone la domanda se il farmaco sia meno efficace di quanto inizialmente sperato o se le discrepanze siano artefatti dovuti al disegno dei diversi studi. In particolare, la tempistica del trattamento nel corso della malattia sembra essere una variabile importante per il miglioramento clinico; pertanto, la comprensione della dinamica dell'infezione da SARS-CoV-2 è essenziale per la selezione della popolazione ottimale di pazienti e la miglior durata della terapia al fine di massimizzare il potenziale del farmaco. Si dovrebbe anche considerare la possibile comparsa di ceppi resistenti al remdesivir.

Sulla base delle informazioni attuali, della recente approvazione di VEKLURY da parte della FDA (12) e del fatto che le forniture del farmaco sono limitate, le linee guida NIH per il trattamento per COVID-19 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>) raccomandano:

**A.** per i pazienti ospedalizzati con COVID-19 che necessitano di ossigeno supplementare, ma che non richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso un dispositivo ad alto flusso, ventilazione meccanica invasiva o non invasiva, o ECMO, la somministrazione di remdesivir 200mg IV per 1 giorno, seguita da remdesivir 100mg IV per 4 giorni o fino alla dimissione ospedaliera, a seconda di quale dei due casi si verifichi per primo; o una combinazione di remdesivir (dose e durata come sopra) più desametasone (6mg IV o per via orale) fino a un massimo di 10 giorni o fino alla dimissione ospedaliera;

**B.** per i pazienti ospedalizzati con COVID-19 che richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso un dispositivo ad alto flusso, ventilazione meccanica non invasiva e/o invasiva o ECMO, una combinazione di desametasone più remdesivir alle dosi e durate indicate in A. La combinazione di remdesivir e desametasone non è stata finora oggetto di studi clinici. Nonostante la mancanza di dati provenienti da studi clinici, il Comitato di esperti NIH riconosce che esistono ragioni teoriche per utilizzare il desametasone e il remdesivir in combinazione: tra queste il fatto che, sebbene il remdesivir possa non avere un impatto nel corso tardivo della malattia a causa della possibile diminuzione del tasso di replicazione virale, la terapia antivirale, riducendo la diffusione del virus, può prevenire gli esiti clinici dannosi che sono stati osservati in pazienti con altre infezioni virali in trattamento con steroidi;

**C.** non ci sono dati sufficienti perché il Comitato di esperti raccomandi o meno l'uso del remdesivir in pazienti con COVID-19 lieve o moderato.

Il trattamento dei pazienti in fase iniziale di COVID-19 è oggetto di un nuovo ed interessante studio clinico in Fase 1b/2a condotto per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica del remdesivir somministrato per via inalatoria (NCT04539262). Questa via di somministrazione potrebbe anche comportare una diminuzione degli effetti avversi, in quanto il trattamento con remdesivir per via endovenosa può causare sintomi gastrointestinali, elevati livelli di transaminasi e un aumento del tempo di protrombina (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/>).

Studi e strategie futuri aiuteranno a capire se i cocktail di agenti antivirali, in combinazione con altri approcci terapeutici, possano migliorare le condizioni dei pazienti in COVID-19. Durante la stesura di questo report, sono stati pubblicati (11/12/2020) i risultati dello studio NIAID ACTT-2 (NCT04401579), seconda fase dello studio randomizzato ACTT-1, che mostrano la superiorità del trattamento a base di remdesivir in combinazione con baricitinib (farmaco inibitore della Janus chinasi con effetti antinfiammatori indicato per l'artrite reumatoide), rispetto al solo remdesivir, nel ridurre il tempo di recupero, accelerando il

miglioramento dello stato clinico, tra i pazienti con COVID-19 ed in particolare tra i pazienti che ricevono ossigeno ad alto flusso o ventilazione non invasiva (16). Oltre allo studio ACTT-2, è in corso lo studio NIAID ACTT-3 (NCT04492475) che ha lo scopo di vagliare la combinazione di interferone beta-1a e remdesivir rispetto al solo remdesivir.

### ***Bibliografia***

1. R.T. Eastman et al. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS Cent. Sci.* 2020, 6:672–683.
2. M. Wang et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020, 30:269-271.
3. A.J. Pruijssers et al. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARSCoV-2 RNA polymerase in mice. *Cell Reports* 2020, 32:107940.
4. B.N. Williamson et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020, 582:273–276.
5. S. Mulangu et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381:2293-2303.
6. M.L. Holshue et al. First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382:929-936.
7. J. Grein et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. <http://doi.org/ggrm99>.
8. Y. Wang et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020, 395:1569-1578.
9. J.H. Beigel et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final Report. *N. Engl. J. Med.* November 5, 2020, 383:1813-1826.
10. J.D. Goldman et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383:1827-1837.
11. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA issues Emergency Use Authorization for potential COVID-19 treatment. Published May 1, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>.
12. US Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>.
13. S.A. Olender et al. Remdesivir for severe COVID-19 versus a cohort receiving standard of care. *Clin. Infect. Dis.* published on 24 Jul 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1041>.
14. C.D. Spinner et al. Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020, 324:1048-1057.

15. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for covid-19 - interim WHO Solidarity trial results. 15 Oct 2020. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817.
16. A.C. Kalil et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.

## 6. Cloroquina e idrossicloroquina

Il 28 marzo 2020, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha rilasciato un'autorizzazione per l'uso d'emergenza (EUA) che ha consentito l'impiego temporaneo di idrossicloroquina e cloroquina per il trattamento dei pazienti COVID-19 ospedalizzati, in assenza di studi clinici dedicati o quando la partecipazione dei pazienti non fosse possibile. Tuttavia, il 24 aprile 2020 la FDA ha emanato una comunicazione sulla sicurezza dei farmaci che mette in guardia sull'uso di idrossicloroquina o cloroquina per COVID-19 al di fuori dell'ambiente ospedaliero o di una sperimentazione clinica, a causa del rischio di insorgenza di disturbi del ritmo cardiaco. Infine, il 15 giugno 2020, sulla base di una revisione di nuovi risultati, la FDA ha ritirato l'EUA per i due farmaci, dichiarando che è "improbabile che siano efficaci".

La cloroquina (CQ) è stata inizialmente utilizzata per il trattamento profilattico della malaria, ma attualmente viene impiegato il suo derivato più sicuro, l'idrossicloroquina (HCQ) per il trattamento di malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso. Il meccanismo d'azione di CQ e HCQ non è completamente noto: entrambi i farmaci sembrano agire su diverse vie che influenzano la funzione del sistema immunitario, e un effetto finale importante è quello di ridurre la produzione e il rilascio di citochine pro-infiammatorie (1).

In cellule in coltura e in modelli animali è stato dimostrato un effetto antivirale di CQ e HCQ, presumibilmente dovuto alla capacità di questi farmaci di aumentare il pH di endosomi e lisosomi. Tuttavia, poiché questo potenziale antivirale non è stato dimostrato in studi clinici, CQ e HCQ non sono attualmente raccomandate come farmaci antivirali nell'uomo (2).

L'uso clinico di entrambi i farmaci è complicato dal verificarsi di diversi effetti avversi, riportati comunemente nei pazienti dopo un'esposizione a lungo termine, come disturbi gastrointestinali, eruzioni cutanee, retinopatia, visione offuscata, tossicità cardiaca e altri (3). Un grave effetto di tossicità dell'HCQ e del CQ è la retinopatia: sebbene sia rara, questa patologia può progredire anche fino alla perdita della vista ed è generalmente irreversibile (4). L'effetto collaterale più preoccupante è la cardiotoxicità, tra cui la cardiomiopatia, le aritmie e i disturbi di conduzione, che sono stati osservati sia con l'HCQ che con la CQ (5).

Studi preliminari descrittivi hanno suggerito che l'HCQ possa rivelarsi utile nella lotta contro il COVID-19 (6). Tuttavia, questa conclusione non è stata convalidata da successivi studi clinici randomizzati. Boulware et al. (7) hanno riportato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto negli Stati Uniti e in Canada, che ha testato l'HCQ in

821 partecipanti asintomatici che erano stati esposti in ambienti domestici o professionali a persone con COVID-19 confermato. In questo studio, quando l'HCQ è stata usata come profilassi post-esposizione entro 4 giorni dal contatto, il farmaco non ha impedito l'insorgere di una patologia compatibile con COVID-19, o la relativa infezione confermata. Inoltre, l'HCQ ha prodotto effetti collaterali più frequentemente rispetto al placebo (40% vs. 17%), ma non sono state segnalate reazioni avverse gravi. Un altro recente studio clinico randomizzato ha mostrato che i pazienti ricoverati con COVID-19, trattati con idrossiclorochina, hanno avuto un'incidenza di decessi a 28 giorni paragonabile a quella dei pazienti sottoposti alle cure abituali (8). Di fatto, una tendenza opposta nell'endpoint primario (rapporto fra tassi, 1,09; intervallo di confidenza del 95% [CI], da 0,97 a 1,23; P = 0,15) è stata confermata da endpoint secondari: i pazienti del gruppo HCQ hanno avuto una durata di ospedalizzazione più lunga rispetto a quelli del gruppo sottoposto alle cure abituali (mediana, 16 giorni contro 13 giorni) e una minore probabilità di dimissioni in vita entro 28 giorni (59,6% contro 62,9%; rapporto fra tassi, 0,90; 95% di CI, 0,83 a 0,98). Tra i pazienti inizialmente non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva, il numero di coloro che hanno avuto una progressione verso l'esito secondario composito prespecificato della ventilazione meccanica invasiva o di decesso è stato più alto nel gruppo HCQ rispetto al gruppo di cura abituale (8).

In linea con questi risultati, le linee guida National Institutes of Health (NIH) COVID-19 Treatment Guidelines ([https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/)) raccomandano quanto segue:

- Il Comitato di esperti scientifici COVID-19 (Panel) raccomanda di non utilizzare cloroquina o idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 nei pazienti ospedalizzati (AI).
- Nei pazienti non ospedalizzati, il Panel raccomanda di non utilizzare cloroquina o idrossiclorochina per il trattamento di COVID-19, tranne che nell'ambito di studi clinici (AI).
- Il Panel raccomanda di non utilizzare cloroquina ad alto dosaggio (600 mg due volte al giorno per 10 giorni) per il trattamento di COVID-19 (AI).
- Il Panel raccomanda di non utilizzare l'idrossiclorochina più l'azitromicina per il trattamento del COVID-19, tranne che nell'ambito di studi clinici (AIII).

### ***Bibliografia***

1. Nirk EL, Reggiori F Mario Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Mol Med* 2020; e12476. DOI 10.15252/emmm.202012476
2. Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S (2020) Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.016>

3. Srinivasa A, Tosounidou S, Gordon C. Increased incidence of gastrointestinal side effects in patients taking hydroxychloroquine: a brand-related issue? *J Rheumatol.* 2017; 44(3):398.
4. Jorge A, Ung C, Young LH, et al. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(12):693-703.
5. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018; 41(10):919-931.
6. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ.* 2020; 369: m1432.
7. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS ,et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. [383\(6\):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638)
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. PMID: 33031652.

## 7. Farmaci antinfiammatori non steroidei e COVID-19

Quando l'incidenza di COVID-19 ha cominciato ad accelerare in Europa, il Ministro della Salute francese, Olivier Véran, ha dichiarato che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, potevano aggravare l'infezione (1). Come conseguenza, è stato pubblicato un avviso in merito sui siti web dell'OMS e dell'EMA. Poiché, tuttavia, non sono emerse prove a sostegno di questa affermazione, tale avviso è stato ritirato.

I FANS agiscono inibendo l'attività ciclo-ossigenasica (COX) degli enzimi prostaglandina H-sintasi 1 e 2, noti comunemente come COX-1 e COX-2. Questi enzimi producono prostaglandine (PG), mediatori lipidici che possono indurre dolore e febbre. La COX-2 produce la maggior parte delle PG rilevanti per il dolore e l'infiammazione. FANS che inibiscono selettivamente la COX-2 includono celecoxib, etoricoxib e diclofenac; l'ibuprofene è un FANS che blocca entrambe le COX.

Il ministro Véran ha consigliato di assumere il paracetamolo (acetaminofene) anziché i FANS per curare la febbre (1): tuttavia, il paracetamolo è un FANS (2). La dose giornaliera più comune di paracetamolo per via orale – 1000 mg - inibisce la formazione di prostaglandine (PG) da parte degli enzimi COX-1 e COX-2 di circa il 50% (3). Le dosi giornaliere usuali di farmaci come l'ibuprofene raggiungono circa il 100% di inibizione al momento del picco della loro azione (3).

Il paracetamolo e altri FANS riducono la temperatura corporea nello stesso modo – attraverso l'inibizione dell'attivazione centrale del recettore EP3 da parte della PGE<sub>2</sub> (4). La proprietà analgesica di questi farmaci è mediata dallo stesso meccanismo: riduzione dell'attivazione centrale e periferica di diverse isoforme del recettore EP da parte della PGE<sub>2</sub> (5). Per ottenere con il paracetamolo la massima inibizione delle PG, e un'efficacia antinfiammatoria, occorre salire lungo la curva dose-risposta (come accade con le comuni dosi giornaliere di altri FANS che inibiscono entrambi i COX, come l'ibuprofene). Così, alla dose di 3.000-4.000 mg/giorno, il paracetamolo provoca eventi avversi gastrointestinali (GI) (6) e ipertensione (7) simili a quelli causati da altri FANS.

Tuttavia, l'uso di paracetamolo comporta un rischio particolare di epatotossicità alle dosi più elevate, che per questo motivo vengono evitate. I produttori hanno fatto di questa necessità una virtù, e hanno commercializzato il paracetamolo come antipiretico e analgesico. Essi hanno sostenuto che non si trattava di un FANS perché non causava tossicità gastrointestinale. All'epoca (prima della scoperta di COX-2), negli Stati Uniti i produttori di tutti i FANS pubblicizzavano i loro prodotti, rivolgendosi direttamente ai consumatori e sostenendo che il loro prodotto possedeva un profilo GI più sicuro degli altri. Così, il mito che il paracetamolo non fosse un FANS è stato promosso sul mercato e ampiamente creduto. Come altri FANS, il paracetamolo ha effetti indipendenti dalle PG, la cui rilevanza clinica non è stata determinata. Noi usiamo comunemente anche l'aspirina, un altro FANS, a dosi che non sono antinfiammatorie e sfruttiamo la sua particolare azione a basse dosi sulle piastrine, minimizzando così la sua tossicità GI.

Gli sfingolipidi (8) e il colesterolo delle membrane cellulari (9) modulano l'ingresso dei virus nelle cellule. Inoltre, l'attivazione delle fosfolipasi indotta dal legame dei virus ai loro recettori cellulari, causa il rilascio di molti lipidi bioattivi, tra cui prostaglandine come PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> e prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), che possono sia promuovere che reprimere l'infiammazione. Ad esempio, l'infezione di certe cellule immunitarie (microglia) da parte di un coronavirus (non quello che causa COVID-19) attiva una risposta proinfiammatoria (l'inflammasoma) per combattere l'agente patogeno; tuttavia, la PGD<sub>2</sub> aumenta l'espressione di PYDC3, un ipotetico inibitore dell'inflammasoma, in cellule immunitarie di topo (10). Il coronavirus responsabile dell'epidemia SARS del 2003 si lega direttamente al promotore di COX-2 e ne aumenta l'espressione (11), aumentando così la produzione di PG, ed è anche stato dimostrato che la PGE<sub>2</sub> inibisce la replicazione del coronavirus SARS (12). L'indometacina, un altro FANS, blocca la sintesi dell'RNA del coronavirus, indipendentemente dall'inibizione di COX (13). Al contrario, la PGE<sub>2</sub> prodotta da COX-2 attenua la risposta antivirale cronica dei linfociti, conseguente ad una infezione virale non risolta (14). Pertanto, sulla base di questi risultati sono plausibili molteplici possibilità anche contrastanti tra di loro, ma non sono ancora emerse prove sulla rilevanza di queste osservazioni per il decorso o il trattamento di COVID-19. Sono iniziati alcuni trial clinici con l'impiego di FANS; ad esempio, uno studio in aperto

utilizza indometacina insieme a idrossiclorochina e azitromicina in soggetti con sintomi lievi di COVID-19 (NCT 04344457).

L'assetto della formazione di particolari PG può riflettere l'intensità della malattia e farne prevedere il decorso, ma anche segnalare l'opportunità di intervenire con terapie potenzialmente preventive prima che i pazienti progrediscano verso una forma grave. Per esempio, la microangiopatia e l'attivazione emostatica sono una caratteristica di COVID-19 grave e circa il 30% dei pazienti ha un livello elevato di d-dimeri al momento del ricovero ospedaliero. Come esempio paradigmatico, la biosintesi di trombossano (TX) è notevolmente aumentata nella sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS) e studi preclinici hanno mostrato che il blocco del recettore di TXA<sub>2</sub> (TP) previene l'evoluzione della sindrome ARDS indotta da lipopolisaccaride (LPS) nelle pecore (15). A differenza dei FANS che sopprimono le PG vasodilatatrici – le quali mantengono il flusso sanguigno renale (RBF) in sindromi come l'ARDS -, il blocco di TP dovrebbe sostenere RBF anche in condizioni di ridotto RBF come si verifica nell'ARDS, in cui i FANS sono preclusi (16). Pertanto, l'analisi seriale delle PG nei pazienti con COVID-19 potrebbe suggerire di considerare la modulazione delle singole PG come intervento terapeutico o come biomarcatore predittivo della progressione della malattia.

### **In sintesi**

In conclusione, se non ci sono chiare prove di rischi causati dai FANS, è opportuno somministrare questi farmaci a pazienti con infezioni da SARS-CoV-2 clinicamente complicate? No. Non ci sono nemmeno prove di potenziali benefici. Se un paziente COVID-19 dovesse avere anche la funzione renale compromessa, il mantenimento del flusso sanguigno renale dipenderebbe in modo critico dalle PG vasodilatatrici, come PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> (16). Tale situazione potrebbe anche predisporre il paziente ad avere complicanze gastrointestinali e cardiovascolari causate dai FANS. Tuttavia, fino a quando non disporremo di prove solide, i pazienti che soffrono di dolore cronico dovrebbero continuare a assumere i FANS piuttosto che ricorrere agli oppiacei. Dato che gli anziani costituiscono un gruppo a rischio di COVID-19 grave, un'associazione tra i FANS e la malattia può semplicemente riflettere una causalità inversa.

### **Bibliografia**

1. K. Willsher, Anti-inflammatories may aggravate Covid-19, France advises, The Guardian (2020).
2. Smyth E, Grosser T and FitzGerald GA Chapter 38: Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann Editors. 2018

3. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001 Dec 20;345(25):1809-17.
4. Ushikubi F, Segi E, Sugimoto Y, Murata T, Matsuoka T, Kobayashi T, Hizaki H, Tuboi K, Katsuyama M, Ichikawa A, Tanaka T, Yoshida N, Narumiya S. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature.* 1998 Sep 17;395(6699):281-4.
5. Grosser T, Theken KN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase Inhibition: Pain, Inflammation, and the Cardiovascular System. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Oct;102(4):611-622.
6. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001 Sep;12(5):570-6.
7. Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, Hirt A, Kaiser P, Hurlimann D, Neidhart M, Gay S, Holzmeister J, Nussberger J, Mocharla P, Landmesser U, Haile SR, Corti R, Vanhoutte PM, Lüscher TF, Noll G, Ruschitzka F. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2010 Nov 2;122(18):1789-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956490. Epub 2010 Oct 18.
8. Ynske P.M. van der Meer-Janssen, Josse van Galen, Joseph J. Batenburg, J. Bernd Helms Lipids in host–pathogen interactions: Pathogens exploit the complexity of the host cell lipidome. *Prog Lipid Res.* 49(1): 1–26 (2010). PMID: 19638285
9. Hu B., Höfer C., Thiele C., Veit M. Cholesterol Binding to the Transmembrane Region of a Group 2 Hemagglutinin (HA) of Influenza Virus Is Essential for Virus Replication, Affecting both Virus Assembly and HA Fusion Activity. *J Virol.* 93(15): e00555-19 (2019). PMID: 31118253
10. R. Vijay et al., Virus-induced Inflammasome Activation Is Suppressed by Prostaglandin D 2/DP1 Signaling *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114, E5444 (2017).
11. W. Yan et al., Nucleocapsid Protein of SARS-CoV Activates the Expression of cyclooxygenase-2 by Binding Directly to Regulatory Elements for Nuclear Factor-Kappa B and CCAAT/enhancer Binding Protein. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 38, 1417 (2006).
12. W. J. Sander et al., Prostaglandin E 2 As a Modulator of Viral Infections. *Front. Physiol.* 8, 89 (2017).
13. C. Amici et al., Indomethacin Has a Potent Antiviral Activity Against SARS Coronavirus. *Antivir. Ther.* 11, 1021 (2006).
14. K. Schaeuble et al., Attenuation of Chronic Antiviral T-cell Responses Through Constitutive COX2-dependent Prostanoid Synthesis by Lymph Node Fibroblasts. *PLOS Biol.* 17, e3000072 (2019).
15. Köhl PG, Boldt JM, Loyd JE, Snapper JR, FitzGerald GA. Thromboxane receptor-mediated bronchial and hemodynamic responses in ovine endotoxemia. *Am J Physiol.* 254(2 Pt 2):R310-9 (1988). PMID: 2964208

16. Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, Breyer RM, Redha R, Morrow JD, Breyer MD. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest.* 110(1):61-9 (2002). PMID: 12093889

## 8. Inibitori del complemento

### *Razionale fisiopatologico e farmacologico*

La prima risposta messa in atto dal sistema immunitario per eliminare gli agenti patogeni con cui il nostro organismo viene a contatto, è l'attivazione del sistema del complemento (1). Si hanno evidenze che il virus SARS-CoV-2 possa attivare questo sistema (2,3,4,5). Tuttavia, l'attivazione del complemento senza particolari restrizioni contribuisce a causare infiammazione acuta e cronica, coagulazione intravascolare e lesioni a carico delle cellule e, in ultima analisi, può determinare l'insufficienza funzionale di più organi e la morte (1).

In un lavoro diffuso prima della pubblicazione (in versione preprint) (2), l'analisi immunoistochimica del tessuto polmonare di pazienti deceduti per COVID-19 ha rivelato una notevole presenza, nelle cellule epiteliali alveolari, nelle cellule infiammatorie e in alcuni pneumociti, di componenti del complemento: la lectina che lega il mannosio (MBL), C4, C3 e il complesso terminale C5b-9 di attacco alla membrana cellulare. Nello stesso manoscritto, gli autori hanno anche riportato l'aumento dei livelli sierici di C5a, in particolare nei casi più gravi di COVID-19. In un altro lavoro pubblicato online (6), l'analisi dei tessuti renali autoptici di sei pazienti ha documentato depositi importanti di C5b-9 nei tubuli di tutti i sei casi, e anche, ma a bassi livelli, nei glomeruli di due di questi. Questi dati dimostrano che l'infezione virale ha indotto l'attivazione del complemento anche nel rene, il che potrebbe contribuire a causare lesioni tissutali e alterazioni funzionali dell'organo. Nel loro insieme, i risultati indicano che il complemento è fortemente attivato nei polmoni, nel sistema circolatorio e nei reni dei pazienti con COVID-19.

### *Evidenze cliniche sulla potenziale efficacia degli inibitori del complemento in pazienti COVID-19 e studi clinici registrati*

E' stato proposto di utilizzare l'inibizione del complemento come strumento per limitare l'infiammazione tissutale associata a COVID-19 (7,8), ma occorre fare molta attenzione nella scelta tra i farmaci attualmente disponibili o in fase avanzata di sviluppo clinico (4, 9). Anche la scelta dei tempi è assai rilevante, in quanto può essere dannoso bloccare i componenti dell'attivazione del complemento che limitano la diffusione del virus, mentre è auspicabile prevenire un'attivazione incontrollata (10). In questo contesto, è sconsigliabile intervenire precocemente con gli inibitori di C3, poiché questi farmaci impedirebbero l'attivazione di tutte le tre vie del complemento in risposta alle infezioni virali. Nonostante ciò, il caso clinico descritto in letteratura relativo al trattamento di un paziente con ARDS e polmonite da

COVID-19 con l'inibitore AMY-101 di C3, ha mostrato che la terapia era sicura e ben tollerata, e associata ad un decorso favorevole della malattia (11). Studi clinici in pazienti con COVID-19, condotti con inibitori specifici della via della lectina come gli anticorpi anti-MASP2 (9), permetteranno di stabilire la relazione tra il ruolo protettivo della via lectinica del complemento nella rimozione del virus e il suo potenziale ruolo patogenetico nel sostenere la risposta infiammatoria e il danno tissutale.

D'altra parte, gli inibitori di C5 potrebbero portare benefici bloccando le azioni proinfiammatorie e protrombotiche dei prodotti terminali della cascata del complemento (C5a e C5b-9) attivati da SARS-CoV-2, nel contempo preservando l'attività delle componenti precoci del complemento, rilevanti per eliminare il virus e promuovere la risposta immunitaria di tipo adattativo (1, 4, 12).

E' ben dimostrato che l'inibizione del complemento C5 con eculizumab è un approccio terapeutico efficace nelle malattie trombotiche, ematologiche e infiammatorie (13). In particolare, l'eculizumab è in grado di inibire gli eventi tromboembolici venosi dell'emoglobinuria parossistica notturna e la microangiopatia trombotica nella sindrome emolitica uremica atipica (13). L'inibizione di C5 potrebbe quindi proteggere dal danno vascolare che si associa a COVID-19: questa possibilità è sostenuta dall'osservazione, in uno studio recente (14), di molti depositi di C5b-9 nel microcircolo e nei vasi di calibro maggiore del parenchima polmonare, e nel microcircolo della cute dei pazienti COVID-19 (14).

Sulla base di queste considerazioni, Piero Ruggenti e Giuseppe Remuzzi hanno attivato due protocolli per uso compassionevole che prevedono il blocco di C5 con eculizumab in pazienti con polmonite COVID-19 lieve/moderata (necessità di ossigenazione ad alto flusso con maschera) o avanzata (necessità di ventilazione continua sotto pressione) con l'obiettivo di bloccare il danno polmonare mediato dal complemento e prevenire eventi tromboembolici. Sono stati inoltre registrati tre studi clinici con l'uso compassionevole di eculizumab per il trattamento dei pazienti con COVID-19 (15,16,17). E' disponibile online un aggiornamento preliminare su un caso grave di COVID-19, che è stato inserito in uno degli studi sopra citati (15) e che è clinicamente migliorato dopo il trattamento con eculizumab (10,18).

Un rapporto preliminare pubblicato di recente descrive quattro pazienti con polmonite COVID-19, che richiedevano un supplemento di ossigeno, e che sono stati trattati con eculizumab (19). Alla somministrazione di eculizumab è seguita una diminuzione dei marcatori dell'infiammazione, e i pazienti sono migliorati in media in 13 giorni. Tuttavia, il limite principale dello studio è la mancanza di un confronto con controlli COVID-19 della stessa gravità e trattati con gli stessi farmaci, comprese le terapie con anticoagulanti, antivirali, idrossiclorochina e antibiotici, il che avrebbe potuto dimostrare il valore aggiunto dell'eculizumab nel miglioramento del quadro clinico. Allo stesso modo, in tre casi critici di COVID-19 con insufficienza respiratoria insufficienza renale acuta, l'eculizumab ha determinato un marcato declino nei livelli di D-dimero e del numero dei neutrofili, e in due dei pazienti alla normalizzazione della funzione epatica e dei livelli di creatinina nel siero

(20). Recenti evidenze preliminari, ottenute in 35 pazienti in terapia intensiva con grave COVID-19, sono in accordo con l'efficacia dell'eculizumab, e indicano che il farmaco può migliorare la sopravvivenza e ridurre l'ipossia (21).

Al fine di stabilire il potenziale terapeutico dell'inibizione di C5 in COVID-19 e determinare quali pazienti possano beneficiarne maggiormente, è in ogni caso necessario attendere i risultati degli studi controllati attualmente in corso.

L'avacopan, un inibitore di C5aR somministrato per via orale, potrebbe rappresentare un'altra opzione terapeutica, dato che ha efficacemente sostituito i glucocorticoidi ad alto dosaggio in uno studio clinico randomizzato in pazienti con vasculite associata ad anticorpi ANCA (22). Sarà presto avviato negli Stati Uniti uno studio con avacopan in pazienti ricoverati con COVID-19, ma non ancora in terapia intensiva. Inoltre, si è iniziato recentemente in Francia, in pazienti con polmonite grave da COVID-19, uno studio randomizzato in doppio cieco con l'anticorpo anti-C5aR avdoralimab (23). Studi sperimentali in un modello murino, che sviluppa sia tromboembolismo venoso che microangiopatia trombotica a livello renale e oculare, hanno suggerito che C5a possa mediare la trombofilia sistemica, mentre le lesioni microvascolari potrebbero dipendere da C5b-9. In questo modello l'inibizione di C5 risolve entrambi i fenotipi (24). Sono necessari studi comparati che mettano a confronto i farmaci anti-C5 vs. quelli anti-C5a per valutare i loro relativi vantaggi in termini di sicurezza/efficacia in pazienti con COVID-19 (10).

## **Bibliografia**

1. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol* 2013; 33:479-492.
2. Gao T, Hu M, Zhang X, *et al.*: Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. In *medRxiv*, 2020.
3. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, *et al.* Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio* 2018; 9.
4. Noris M, Benigni A, Remuzzi G.: The case of Complement activation in COVID-19 multiorgan Impact. *Kidney Int* 2020; 98:314-322.
5. Holter JC, Pischke SE, de Boer E, *et al.* Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020; Sept 17; 202010540. Doi: 10.1073/pnas.2010540117.
6. Diao B, Wang C, Wang R, *et al.*: Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. In *medRxiv*, 2020.
7. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, *et al.* Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020; 20:343-344.
8. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition be the New Target in Treating COVID-19 Related Systemic Thrombosis? *Circulation* 2020; 141: 1739-1741.

9. Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18:707-729.
10. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest.* 2020; 130: 3950-3953.
11. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, *et al.* The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clinical Immunology* 2020; 215: 108450.
12. Stoermer KA, Morrison TE. Complement and viral pathogenesis. *Virology* 2011; 411:362-373.
13. Wijnsma KL, Ter Heine R, Moes D, *et al.* Pharmacology, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab, and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58:859-874.
14. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020; 220:1-13.
15. Eculizumab (Soliris) in Covid-19 Infected Patients (SOLID-C19). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04288713.
16. Trial Evaluating Efficacy and Safety of Eculizumab (Soliris) in Patients With COVID-19 Infection, Nested in the CORIMUNO-19 Cohort (CORIMUNO19-ECU). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04346797.
17. SOLIRIS® (Eculizumab) Treatment of Participants With COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04355494.
18. A preliminary update to the Soliris to Stop Immune Mediated Death in Covid-19 (SOLID-C19) Compassionate Use Study. 2020. <https://hudsonmedical.com/articles/soliris-stop-death-covid-19/>.
19. Diurno F, Numis FG, Porta G, *et al.* Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24:4040-4047.
20. Laurence J, Mulvey JJ, Seshadri M, *et al.* Anti-complement C5 therapy with eculizumab in three cases of critical COVID-19. *Clinical Immunology* 2020; 219: 108555.
21. Annane D, Heming N, Grimaldi-Bensouda L, *et al.* Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: A proof-of-concept study. *EClinicalMedicine* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100590>
22. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, *et al.* Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:2756-2767.
23. Avdoralimab an anti-C5aR antibody, in patients with COVID-19 severe pneumonia (FORCE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04371367.
24. Ueda Y, Miwa T, Ito D, *et al.* Differential contribution of C5aR and C5b-9 pathways to renal thrombotic microangiopathy and microvascular thrombosis in mice carrying an atypical hemolytic uremic syndrome-related factor H mutation. *Kidney Int* 96:67-79.

## 9. Anticoagulanti e altri farmaci antitrombotici

### 9a. Farmaci anticoagulanti

#### *Razionale fisiopatologico e farmacologico*

Una questione importante che sta emergendo nei pazienti con COVID-19, è l'alterazione della cascata della coagulazione e dei sistemi fibrinolitici (1). In uno studio recente, condotto in Olanda su pazienti gravemente malati ricoverati in terapia intensiva (ICU), il 31% ha avuto complicanze trombotiche (2). Questo è in linea con uno studio in pazienti irlandesi ricoverati in ospedale con una grave infezione da COVID-19, i cui risultati hanno confermato la presenza di alterazioni della coagulazione associata a micro-coaguli nei vasi polmonari (3). Questi pazienti avevano una prognosi peggiore e maggior necessità di ricovero in intensiva (ICU) (3). Analogamente, uno studio retrospettivo su 191 pazienti adulti affetti da COVID-19 a Wuhan, Cina, ha riportato che livelli ematici di D-dimero - un marker di attivazione della coagulazione -, superiori a 1 µg/ml al momento del ricovero, erano associati a un rischio di mortalità in ospedale 18 volte maggiore (rapporto di probabilità 18,42, 95% CI 2,64-128,55; P=0,0033), anche se l'ampio intervallo di confidenza del 95% evidenzia l'incertezza statistica della stima (4). Altri hanno riportato che, rispetto ai pazienti sopravvissuti al COVID-19, coloro che erano deceduti avevano livelli ematici di D-dimero più elevati e un tempo di protrombina prolungato durante il ricovero, e minore concentrazione di fibrinogeno nel sangue da 10 a 14 giorni dal ricovero in ospedale, ad indicare uno stato di iper-coagulabilità (5). L'analisi aggregata di sei studi originali, che comprende 1355 pazienti ricoverati con COVID-19 di grado moderato/severo, ha confermato che i livelli di D-dimero erano correlati in modo significativo al rischio di mortalità (6). Inoltre, nelle autopsie dei primi pazienti deceduti per COVID-19 è stata documentata la presenza di microtrombi non solo nei polmoni, ma anche in altri organi, inclusi fegato, reni e cuore (7, 8). In aggiunta, sono stati osservati depositi di fibrina nel parenchima polmonare di pazienti con SARS-CoV-2 e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (9). Di fatto, la malattia COVID-19 non solo causa ipercoagulabilità, ma interessa anche il sistema fibrinolitico. A questo proposito, uno studio retrospettivo ha dimostrato che livelli di D-dimero superiori a 2,6 µg/ml, combinati con la mancata lisi dei coaguli a 30 minuti osservata in tromboelastografia, riflettevano un arresto completo della fibrinolisi e aumentavano notevolmente il rischio di insufficienza renale e di complicanze tromboemboliche nei pazienti con COVID-19 in condizioni critiche (10). Gli eventi trombotici e tromboembolici sono promossi dal processo infiammatorio alla base di infezioni virali come quella da SARS-CoV-2. In questi pazienti, l'infiammazione induce un'eccessiva produzione di trombina e una riduzione della fibrinolisi a causa della disfunzione dell'endotelio vascolare dovute all'infezione virale in corso (11). Inoltre, anche

l'ipossia che caratterizza l'infezione da SARS-CoV-2 contribuisce alla trombosi aumentando la viscosità del sangue (11).

L'eparina è un glicosaminoglicano con attività anticoagulante prodotto da basofili e mastociti in tutti i mammiferi. Attiva l'antitrombina III che, a sua volta, inibisce la trombina (Fattore II), il Fattore X e altre proteasi coinvolte nella cascata della coagulazione del sangue (12). L'eparina e le eparine a basso peso molecolare (LMW) (derivate dall'eparina non frazionata mediante depolimerizzazione) sono comunemente usate come profilassi per prevenire la tromboembolia venoso post-operatoria, così come nei pazienti non chirurgici con insufficienza cardiaca acuta o insufficienza respiratoria acuta, condizioni caratterizzate da ridotta mobilità. In aggiunta l'eparina LMW è il trattamento farmacologico per la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la sindrome coronarica acuta.

#### *Evidenza preclinica di efficacia*

L'eparina possiede proprietà antinfiammatorie che potrebbero essere preziose nel contesto della malattia COVID-19. Secondo il modello dell'immuno-trombosi, la formazione di trombi, in particolare nei micro-vasi, induce una risposta immunitaria innata (13): pertanto, il blocco della trombina per mezzo dell'eparina può attenuare la risposta infiammatoria. L'eparina esercita funzioni antinfiammatorie anche attraverso meccanismi indipendenti dalla sua attività anticoagulante: questi includono il legame con le citochine infiammatorie, l'inibizione della chemiotassi dei neutrofilo e della migrazione dei leucociti in generale, la neutralizzazione del complemento C5a, un peptide con carica positiva, e il sequestro delle proteine della fase acuta (14). In un modello sperimentale di lesione polmonare acuta, il trattamento con eparina nebulizzata aveva ridotto i fattori della coagulazione generati dalla lesione, e dell'infiammazione nello spazio alveolare, senza influenzare la coagulazione sistemica (15).

L'eparina sembra anche proteggere l'endotelio vascolare. Infatti, oltre agli agenti patogeni, anche gli istoni rilasciati dalle cellule danneggiate possono causare lesioni endoteliali (16). L'eparina può antagonizzare gli istoni proteggendo così le cellule dell'endotelio (17). Questa funzione protettiva sembra estendersi alle giunzioni tra cellule endoteliali, come è stato dimostrato in un modello sperimentale di sepsi in cui l'eparina non frazionata riduceva la permeabilità vascolare e l'edema polmonare (18).

Infine, evidenze sperimentali suggeriscono che l'eparina possa funzionare come antivirale. Infatti, la struttura dell'eparina è molto simile a quella dell'eparan solfato, un polisaccaride lineare polianionico utilizzato da numerosi virus umani, tra cui i coronavirus, per l'adesione alle cellule bersaglio (19). Un recente articolo pubblicato online ha dimostrato, con tecniche spettroscopiche e modellistica molecolare, che il dominio di legame della proteina Spike S1 di SARS-CoV-2 al proprio recettore cellulare interagisce con l'eparina (20). Questa osservazione solleva l'interessante possibilità che l'eparina possa competere con l'eparan solfato per il

legame a SARS-CoV-2, impedendo così l'ingresso del virus nelle cellule – un'ipotesi che rimane tuttavia da dimostrare (Figura).

#### *Evidenza clinica di efficacia nei pazienti con COVID-19*

Uno studio retrospettivo condotto a Wuhan su 449 pazienti COVID-19 ricoverati con polmonite grave, 99 dei quali avevano ricevuto dosi profilattiche di eparina (principalmente eparina LMW) per 7 o più giorni, ha dimostrato che in pazienti con D-dimero marcatamente elevato ( $> 6$  volte il limite superiore di normalità) o con criteri di coagulopatia indotta da sepsi (SIC)  $> 4$ , la mortalità a 28 giorni era significativamente inferiore in coloro che ricevevano eparina rispetto a chi non la riceveva (21). Un'analisi retrospettiva simile su 2733 pazienti con COVID-19, ricoverati nell'ambito del Consorzio Sanitario del Mount Sinai di New York, ha mostrato che solo il 29% di coloro in ventilazione meccanica che avevano ricevuto terapia anticoagulante sono deceduti rispetto al 63% di quelli senza eparina (22). Inoltre, l'evidenza indica che la terapia con eparina LMW in pazienti COVID-19 migliora le alterazioni della coagulazione (23).

Sulla base delle informazioni disponibili, la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ha suggerito il monitoraggio del D-dimero, del tempo di protrombina e il conteggio delle piastrine in tutti i pazienti che presentano un'infezione da COVID-19. L'ISTH ha anche raccomandato che tutti i pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale siano trattati con dosi profilattiche di eparina LMW, a meno di controindicazioni (ad esempio, emorragia attiva o conteggio delle piastrine  $< 25 \times 10^9/L$ ) (24). Recentemente l'ISTH ha aggiornato le sue raccomandazioni sull'uso di eparina LMW o eparina non frazionata in popolazioni particolari di pazienti COVID-19, come quelli con insufficienza renale o con obesità. In particolare, si raccomanda di somministrare agli individui obesi una dose profilattica adeguata e corretta in base al peso al momento del ricovero, con un aumento a dosaggio intermedio o alla dose terapeutica piena in base ai parametri clinici (25). Allo stesso modo, l'American Society of Hematology ha dichiarato che tutti i pazienti ospedalizzati con COVID-19 dovrebbero ricevere tromboprolifassi farmacologica con eparina LMW, a meno che non siano ad alto rischio di emorragia (26). L'11 aprile 2020 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha incluso l'eparina LMW tra i farmaci disponibili per il trattamento dei pazienti COVID-19 (27). In particolare, si raccomanda di somministrare l'eparina LMW a dosi profilattiche nella fase iniziale della malattia, quando i pazienti presentano polmonite e sono costretti a letto, per prevenire il tromboembolismo venoso. Nella fase più avanzata, nei pazienti ospedalizzati con eventi trombotici, si raccomanda di usare l'eparina LMW a dosi terapeutiche. È interessante notare che un recente studio condotto su 324 pazienti con COVID-19, ricoverati in ospedale e non gravemente malati, ha dimostrato che il tasso di eventi emorragici rilevanti e di mortalità era più alto nei pazienti a cui erano state somministrate dosi (sub)terapeutiche di eparina (come eparina non frazionata, LMW, o fondaparinux) rispetto a quelli che ricevevano dosi profilattiche dell'anticoagulante (28).

Ad oggi, la ricerca sta affrontando diversi aspetti ancora aperti allo scopo di stabilire l'approccio terapeutico anticoagulante ottimale per i pazienti con COVID-19, incluso il momento più opportuno per iniziare il trattamento, il dosaggio e il programma di somministrazione dei farmaci.

*Sperimentazioni cliniche in corso registrate su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)*

Diversi studi clinici e osservazionali, registrati su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), stanno attualmente testando l'efficacia e la sicurezza dell'eparina LMW o dell'eparina non frazionata in pazienti con COVID-19. In particolare, 11 studi clinici stanno valutando l'eparina LMW o l'eparina non frazionata (n=10; Identificatori *ClinicalTrials.gov*: NCT04397510, NCT04344756, NCT04372589, NCT04345848, NCT04367831, NCT04377997, NCT04373707, NCT04366960, NCT04362085, NCT04359277) o dociparstat (un glicosaminoglicano derivato dall'eparina suina, n=1; identificatore *ClinicalTrials.gov*: NCT04389840), mentre 2 studi osservazionali stanno analizzando gli effetti dell'eparina a basso peso molecolare (Identificatori *ClinicalTrials.gov*: NCT04393805, NCT04359212). Due ulteriori studi randomizzati e controllati, registrati sul Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR), stanno esplorando l'efficacia e la sicurezza dell'enoxaparina somministrata per via endovenosa in pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 (ChiCTR2000030700; ChiCTR2000030701). Inoltre, il 22 aprile 2020 l'AIFA ha autorizzato lo studio INHINACOVID (numero EudraCT: 2020-001308-40), una sperimentazione clinica multicentrica di Fase 2 volta a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'enoxaparina nei pazienti ospedalizzati con malattia COVID-19 da moderata a severa.

## **9b. Altri farmaci antitrombotici**

*Fondamento fisiopatologico e farmacologico*

Il dipiridamolo è un farmaco antiplastrinico che agisce come inibitore della fosfodiesterasi, portando all'aumento di cAMP e cGMP intracellulari (29). Oltre alla nota funzione antiplastrinica, il dipiridamolo può avere anche altri effetti benefici per pazienti COVID-19. In primo luogo, le evidenze sperimentali e cliniche indicano che il dipiridamolo ha un ampio spettro di attività antivirali (30, 31), in particolare contro i virus a RNA con filamento a giro positivo (32). In secondo luogo, il farmaco sopprime l'infiammazione e promuove la guarigione delle mucose, come dimostrato in pazienti pediatrici con colite o malattia infiammatoria intestinale (33). In terzo luogo, come inibitore della pan-fosfodiesterasi, il dipiridamolo può prevenire lesioni acute e fibrosi progressiva di polmoni, cuore, fegato e reni (34).

*Prove precliniche di efficacia*

Evidenze *in silico* e *in vitro* hanno dimostrato che il dipiridamolo ha anche effetti antivirali diretti legando e neutralizzando la proteasi Mpro di SARS-CoV-2 (35, 36). È interessante notare che il dipiridamolo sopprime la replicazione di SARS-CoV-2 *in vitro* a concentrazioni paragonabili a quelle riportate nel sangue dei pazienti trattati con questo farmaco dopo ictus ischemico (35). Questi dati suggeriscono che i dosaggi di dipiridamolo utilizzati per inibire l'aggregazione piastrinica potrebbero in teoria sopprimere anche la replicazione di SARS-CoV-2 nei pazienti infetti.

#### *Evidenza clinica di efficacia nei pazienti con COVID-19*

Studi recenti indicano che la terapia aggiuntiva con dipiridamolo genera effetti benefici in pazienti COVID-19. Il trattamento con dipiridamolo (150 mg/giorno) per due settimane di 31 pazienti ospedalizzati con COVID-19, ha attenuato il progressivo aumento dei livelli di D-dimero, favorito il recupero del numero di linfociti e piastrine, e migliorato notevolmente la prognosi clinica rispetto ai pazienti di controllo (35, 36).

Tuttavia, finora i dati a sostegno dell'uso di dipiridamolo in pazienti COVID-19 ricoverati, sono molto pochi.. Inoltre, sarebbe disegnare studi di tipo preventivo, ad esempio con farmaci antiplastrinici con un buon rapporto rischio/beneficio, in modo da intercettare i pazienti COVID-19 con malattia lieve a domicilio, prima del loro ricovero ospedaliero.

#### *Sperimentazioni cliniche in corso registrate su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)*

Attualmente, 5 studi clinici registrati su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) stanno indagando l'efficacia e la sicurezza di farmaci antitrombotici diversi dall'eparina in pazienti con COVID-19: dipiridamolo (n=1; *ClinicalTrials.gov* identificatore: NCT04391179); rivaroxaban (un inibitore del Fattore X, n=2; *ClinicalTrials.gov* Identificatori: NCT04394377, NCT04333407) e defibrotide (n=2; *ClinicalTrials.gov* Identificatori: NCT04348383, NCT04335201).

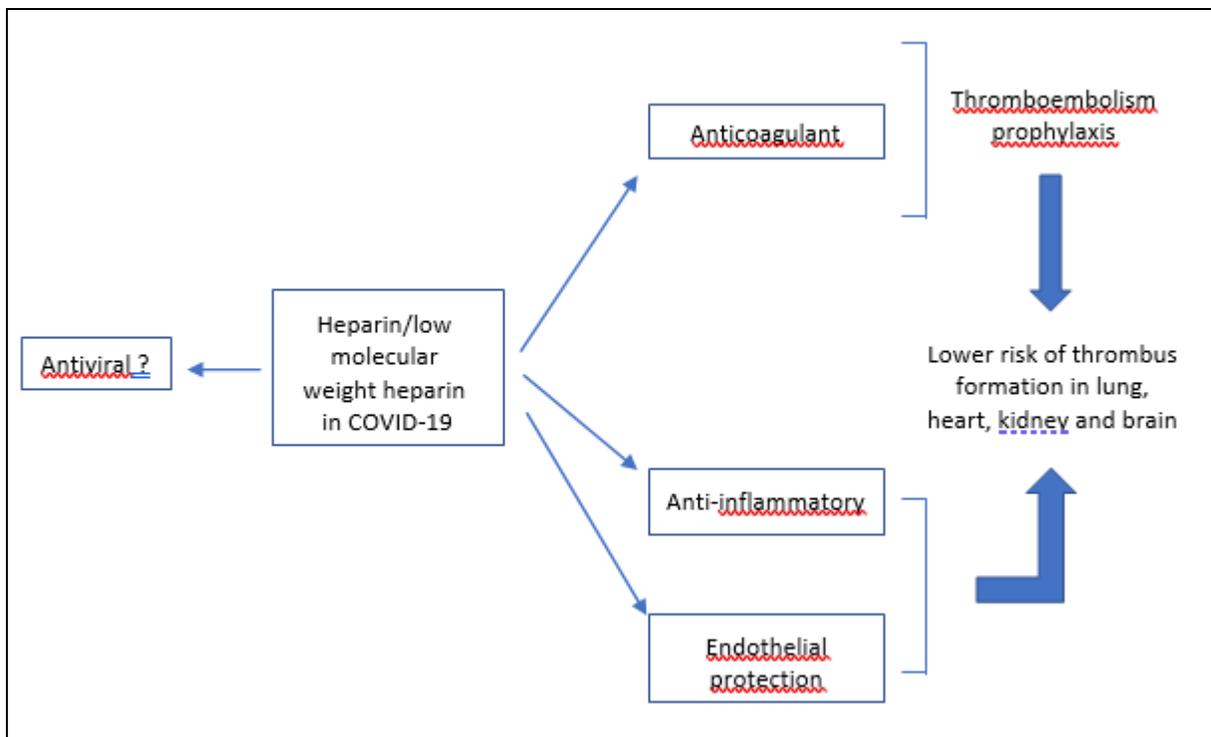
#### **Bibliografia**

1. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020;127:104362.
2. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:147-147.
3. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, *et al.* COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020;189:1044-1049.
4. Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.

5. Tang N, Li D, Wang X, *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
6. Sakka M, Connors JM, Hekimian G, *et al.* Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *J Med Vasc* 2020;45:268-74.
7. Yao XH, Li TY, He ZC, *et al.* [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:411-417.
8. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, *et al.* Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1517-1519.
9. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, *et al.* Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1548-1555.
10. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, *et al.* Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg* 2020;231:193-203.
11. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23:1060-81.
12. Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol* 2012:43-61.
13. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34-45.
14. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 2017;117:437-44.
15. Camprubi-Rimblas M, Tantinya N, Guillamat-Prats R, *et al.* Effects of nebulized antithrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats. *J Thromb Haemost* 2020;18:571-83.
16. Xu J, Zhang X, Pelayo R, *et al.* Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* 2009;15:1318-21.
17. Zhu C, Liang Y, Li X, *et al.* Unfractionated heparin attenuates histone-mediated cytotoxicity in vitro and prevents intestinal microcirculatory dysfunction in histone-infused rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;87:614-22.
18. Liu Y, Mu S, Li X, *et al.* Unfractionated Heparin Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Protecting Tight Junctions. *J Surg Res* 2019;238:175-85.
19. Milewska A, Zarebski M, Nowak P, *et al.* Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells. *J Virol* 2014;88:13221-30.

20. Mycroft-West C, Su D, Elli S, et al. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. *BioRxiv* Posted: 2 March 2020 preprint doi 10.1101/2020.02.29.971093.
21. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094-1099.
22. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 122-124.
23. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *MedRxiv* Posted: 15 April 2020. preprint doi: 10.1101/2020.03.28.20046144.
24. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-1026.
25. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:2138-2144.
26. Baumann Kreuziger L, Lee A, Garcia D, et AL. (2020) COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. [www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation](http://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation).
27. <https://aifa.gov.it/-/covid-19-scheda-informativa-aifa-su-eparine-a-basso-peso-molecolare>.
28. Pesavento R, Ceccato D, Pasquetto G, et al. The hazard of (sub)therapeutic doses of anticoagulants in non-critically ill patients with Covid-19: The Padua province experience. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111/jth.15022.
29. Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:634-46.
30. Kuzmov K, Galabov AS, Radeva K, et al. [Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyridamole with respect to influenza and acute respiratory diseases]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1985;6:26-30.
31. Kozhukharova MS, Slepushkin AN, Radeva Kh T, et al. [Evaluation of dipyridamole efficacy as an agent for preventing acute respiratory viral diseases]. *Vopr Virusol* 1987;32:294-297.
32. Fata-Hartley CL, Palmenberg AC. Dipyridamole reversibly inhibits mengovirus RNA replication. *J Virol* 2005;79:11062-11070.
33. Huang B, Chen Z, Geng L, et al. Mucosal Profiling of Pediatric-Onset Colitis and IBD Reveals Common Pathogenics and Therapeutic Pathways. *Cell* 2019;179:1160-76 e24.

34. Insel PA, Murray F, Yokoyama U, *et al.* cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. *Br J Pharmacol* 2012;166:447-456.
35. Liu X, Li Z, Liu S, *et al.* Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B* 2020. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008.
36. Verma DK, Kapoor S, Das S, *et al.* Potential inhibitors of SARS-CoV-2 Main protease (Mpro) identified from the library of FDA approved drugs using molecular docking studies. *Preprints* (www.preprints.org) Posted: 9 April 2020 doi:10.20944/preprints202004.0149.



Possibili effetti dell'eparina e dell'eparina a basso peso molecolare in COVID-19

## 10. Corticosteroidi

Lo studio RECOVERY nel Regno Unito ha stabilito per la prima volta che i corticosteroidi occupano un posto importante nel trattamento di COVID-19 (1). RECOVERY è uno studio randomizzato, controllato, in aperto, che confronta una serie di possibili trattamenti con la terapia usuale per pazienti COVID-19 ospedalizzati. Questo studio ha compreso circa il 15% di tutti i pazienti con COVID-19 ricoverati in ospedale del Regno Unito. Il tasso di letalità nel

braccio di controllo è in accordo con quello riportato su tutti i casi ospedalizzati nel Regno Unito.

Prima di questo studio, esisteva una notevole confusione sul ruolo degli steroidi nel trattamento di gravi infezioni virali. Da un lato, si era osservata l'eliminazione più lenta dell'RNA virale nei pazienti con SARS, MERS e influenza trattati con corticosteroidi. Dall'altro, gli steroidi potevano in teoria offrire un beneficio dopo la fase di replicazione virale, quando domina il quadro della risposta infiammatoria e immunologica. Tuttavia, prima dello studio RECOVERY non erano stati eseguiti studi clinici di dimensioni e rigore sufficienti per giungere a una solida conclusione.

In questo studio, è stata messa a confronto la somministrazione di desametasone, 6 mg una volta al giorno per un massimo di dieci giorni, rispetto alle sole cure abituali (1). Il risultato principale ha riguardato la mortalità a 28 giorni. A differenza di SARS e MERS, in COVID-19 la fase di replicazione virale avviene precocemente dopo l'infezione e diminuisce in seguito.

Come riportato (1), sono stati confrontati 2104 pazienti destinati a ricevere desametasone, con 4321 pazienti che contemporaneamente ricevevano le cure abituali. Complessivamente, entro 28 giorni sono deceduti 454 pazienti (21,6%) trattati con desametasone e 1065 pazienti (24,6%) a cui è stata somministrata la terapia abituale (rapporto di tasso corretto per l'età [RR] 0,83; intervallo di confidenza del 95% [CI] 0,74-0,92;  $P < 0,001$ ). La riduzione proporzionale e assoluta del tasso di mortalità variava in modo significativo a seconda del livello di supporto respiratorio al momento della randomizzazione (test per la tendenza  $p < 0,001$ ): il desametasone ha ridotto i decessi di un terzo nei pazienti che ricevevano una ventilazione meccanica invasiva (29,0% vs. 40,7%, RR 0,65 [95% CI 0,51 a 0,82];  $p < 0,001$ ), di un quinto nei pazienti che ricevevano ossigeno senza ventilazione meccanica invasiva (21,5% vs. 25,0%, RR 0,80 [95% CI 0,70 a 0,92];  $p = 0,002$ ).

Pertanto, questo studio fornisce una chiara prova che il trattamento con desametasone 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni riduce la mortalità a 28 giorni nei pazienti con COVID-19 che ricevono supporto respiratorio. Sulla base di questi risultati, sarebbe possibile evitare un decesso trattando circa 8 pazienti che richiedono una ventilazione meccanica invasiva o circa 25 pazienti che richiedono ossigeno senza ventilazione meccanica invasiva (l'ossigeno viene raccomandato nel Regno Unito quando la saturazione di ossigeno nell'ambiente è del 92-94%).

Una nota di cautela: vi è la possibilità di un danno per quei pazienti che non avevano bisogno di ossigeno al momento della randomizzazione. In questi pazienti la mortalità è stata più alta nel gruppo che riceveva desametasone (17,0% vs 13,2%), anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (RR 1,22 [95% CI 0,93-1,61];  $p = 0,14$ ).

Lo studio RECOVERY ha anche dimostrato che l'idrossiclorochina e gli inibitori delle proteasi dell'HIV, lopinavir e ritonavir, non migliorano la prognosi clinica nei pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Ulteriori studi hanno convalidato l'utilità del desametasone in pazienti con gravi complicanze polmonari dovute all'infezione COVID-19 (2,3).

### ***Bibliografia***

1. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. NEJM doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
2. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021.
3. WHO REACT Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020; 324(13): 1330-1241. doi: 10.1001/jama.2020.17023.

30 dicembre 2020

---

I pareri espressi dalle Commissioni Lincee rientrano nella loro autonoma responsabilità.