

	NEWSLETTER COVID-19
Redattore	Dr.ssa Silvana Ancona, Dr. Paolo Giordano
Coordinatori	Dr.ssa Sara Signa, Dr. Riccardo Papa
Supervisor	Prof. Mohamad Maghnie; Dr.ssa Emanuela Piccotti, Dr. Elio Castagnola, Dr. Andrea Moscatelli
Area di interesse	Sars-Cov2 Diagnosi e Terapia
Rivista scientifica	Journal of American Medical Association- <i>pubblicato il 13 aprile 2020</i>
Titolo	Trattamento farmacologico di COVID-19: il punto della situazione
Strillo	Una review che sintetizza le conoscenze attuali in merito ai potenziali trattamenti farmacologici applicabili in corso di infezione da SARS-CoV-2.
Testo	<p>Allo stato attuale non esistono terapie efficaci contro il SARS-CoV-2, ma sono in corso più di 300 trial clinici. La review sintetizza le attuali evidenze in merito ai più importanti trattamenti proposti finora.</p> <p>Clorochina ed idrossiclorochina. Riducono l'ingresso del virus all'interno delle cellule inibendo la glicosilazione dei recettori dell'ospite, i processi proteolitici e l'acidificazione endosomiale; hanno inoltre un'attività immuno-modulante, poiché riducono la produzione di citochine e inibiscono l'autofagia e l'attività lisosomiale nelle cellule ospite. Dati provenienti dalla Cina riportano un miglioramento del quadro radiologico e della clearance virale e una ridotta progressione di malattia in più di 100 pazienti affetti da COVID-19 in trattamento con clorochina. Un studio francese non randomizzato (36 pazienti) ha rilevato una superiorità dell'idrossiclorochina rispetto alla terapia di supporto nell'aumentare la clearance virale, mostrando dati ancor più incoraggianti in pazienti trattati con azitromicina in associazione a idrossiclorochina; la cardiotossicità derivante da tale associazione non supporta però l'adozione di questo trattamento senza che prima siano eseguiti ulteriori studi. Clorochina e idrossiclorochina sono farmaci relativamente ben tollerati e sicuri in gravidanza; entrambi possono però causare effetti avversi (<10%), quali prolungamento del QTc, ipoglicemia, effetti neuropsichiatrici e retinopatia. Si raccomanda quindi l'esecuzione di un ECG basale per la valutazione del QTc prima e dopo l'avvio di tale terapia a causa dell'aumentato rischio di sviluppare aritmie, soprattutto in pazienti critici e in coloro i quali stiano assumendo concomitanti terapie potenzialmente responsabili di un prolungamento dell'intervallo QT, come azitromicina e fluorochinoloni.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir. Farmaci antivirali approvati nel trattamento dell'HIV, con attività in vitro contro altri nuovi coronavirus; non esistono però dati sulla loro attività in vitro nei confronti di SARS-CoV-2. Uno studio controllato randomizzato (RCT) eseguito su 199 pazienti con COVID-19 non ha osservato differenze significative tra il gruppo trattato con lopinavir/ritonavir e quello che ha ricevuto solo cure standard. Nonostante siano in corso ulteriori RCT, le evidenze attuali suggeriscono un loro ruolo limitato nel trattamento del COVID-19.</p> <p>Umifenovir (noto come Arbidol). Approvato in Russia e in Cina per il trattamento dell'influenza, è al momento oggetto di studio una sua eventuale applicazione nel trattamento del COVID-19. Uno studio non randomizzato su 67 pazienti con COVID-19 ha mostrato un più basso tasso di mortalità nel gruppo di pazienti trattati con Arbidol rispetto ai controlli.</p> <p>Remdesevir. Utilizzato primariamente nel trattamento di Ebola, rappresenta una terapia promettente per COVID-19; nei modelli murini con infezione polmonare da MERS-CoV previene emorragie polmonari e riduce i titoli virali a livello del polmone. Non è però al momento approvato dalla FDA e può essere prescritto solo per uso compassionevole (in bambini < 18 anni e nelle gestanti).</p> <p>Favipiravir. Approvato in Giappone come farmaco anti-influenzale, inibisce</p>

	<p>l'RNA-polimerasi arrestando la replicazione virale. Vi è una limitata esperienza clinica a supporto dell'uso di favipiravir per il trattamento di COVID-19, seppur con risultati incoraggianti soprattutto per le forme moderate di malattia.</p> <p>Corticosteroidi. Il razionale del loro utilizzo è ridurre la risposta infiammatoria dell'ospite a livello polmonare, responsabile di quadri di ALI (<i>Acute Lung Injury</i>) e ARDS (<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>). Tale trattamento non è però scevro di effetti collaterali, quali ritardata clearance virale e aumentato rischio di insorgenza di infezioni secondarie. A supporto della loro efficacia, un recente studio retrospettivo su 201 pazienti con COVID-19 ha evidenziato una minore mortalità in pazienti con ARDS trattati con metilprednisolone.</p> <p>Tocilizumab. Razionale d'uso → il danno d'organo sembrerebbe causato da un'amplificata risposta immunitaria e dalla cosiddetta "tempesta citochinica", all'interno della quale l'IL-6 sembra svolgere un ruolo chiave. Il tocilizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-6, è stato usato in alcune forme severe di COVID-19 con risultati soddisfacenti. Uno studio su 21 pazienti in trattamento con tocilizumab ha mostrato nel 91% dei casi un miglioramento clinico, consistente in una migliore funzionalità respiratoria e in una rapida defervescenza già dopo la somministrazione di una singola dose. La mancanza di un gruppo di controllo limita però l'interpretazione dell'effetto specifico di tale farmaco. Diversi RCT sull'uso di tocilizumab in pazienti con polmoniti severe da COVID-19 sono in corso in Cina, nonostante esso sia già stato incluso nelle linee guida cinesi.</p> <p>Plasmaterapia e Immunoglobuline. Un'ulteriore potenziale terapia per il COVID-19 è costituita dall'uso di plasma dei soggetti guariti e immunoglobuline. L'utilizzo di plasma di soggetti guariti si era già dimostrato efficace nel trattamento di SARS, MERS e Influenza H1N1. Per quanto riguarda invece il COVID-19, è stato recentemente pubblicato uno studio non controllato su 5 pazienti affetti in condizioni critiche trattati con plasma dei guariti; inoltre è stato pubblicato anche uno studio su 3 pazienti trattati con Immunoglobuline endovena.</p> <p>Da studi preliminari Ribavirina, Oseltamivir e Interferone α e β non sembrano avere alcuna efficacia nel trattamento di COVID-19.</p> <p>La WHO ha recentemente annunciato di voler lanciare un "megatrial" globale chiamato SOLIDARITY che randomizzerà casi confermati di COVID-19 in 4 diversi bracci di trattamento (remdesivir, cloroquina o idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir + interferon-β), sulla base della disponibilità locale di tali farmaci.</p> <p>Da considerare che i dati analizzati derivano esclusivamente da studi osservazionali e piccoli trial clinici (nessuno con più di 250 pazienti), riguardano esclusivamente pazienti adulti (i dati ottenuti non possono pertanto essere applicati alla popolazione pediatrica) e sono stati presi in considerazione solo articoli pubblicati in lingua inglese, quindi potrebbero mancare rilevanti dati internazionali.</p> <p>Commento: il gruppo di studio dell'Istituto Giannina Gaslini su terapia in COVID-19 supporta la necessità di una terapia antiinfiammatoria precoce.</p>
Link	https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727

17/04/2020