

## GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA SARS-COV-2

INTRODUZIONE.....	2
EPIDEMIOLOGIA.....	2
PATOGENESI.....	2
PRESENTAZIONE CLINICA.....	3
VALUTAZIONE DEL PAZIENTE.....	3
TERAPIA.....	4
<i>PAZIENTI NON OSPEDALIZZATI</i> .....	5
1. Terapia sintomatica.....	5
2. Anticorpi monoclonali.....	5
Terapia eparinica.....	8
Terapia antibiotica.....	8
<i>PAZIENTI OSPEDALIZZATI</i> .....	9
1. Terapia Steroidea.....	9
2. Terapia Anticoagulante.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
3. FARMACI AD AZIONE ANTIVIRALE.....	13
4. TERAPIA IMMUNOMODULANTE.....	15

## INTRODUZIONE

Il 7 gennaio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità" (OMS) ha segnalato l'identificazione, da parte delle autorità sanitarie cinesi, di un nuovo coronavirus, classificato come SARS-CoV-2 e responsabile di un'epidemia di malattia respiratoria emersa nella città di Whuan, provincia di Hubei, nella Cina Centro-meridionale. Il 9 marzo 2020, l'OMS ha dichiarato la COVID-19 una pandemia globale. Ad oggi, novembre 2021, nel mondo sono stati registrati più di 253 milioni di casi con oltre 5 milioni di morti (1).

## EPIDEMIOLOGIA

Alcune condizioni sono associate ad un maggiore rischio di sviluppare una forma severa o critica da COVID-19. Tra queste principalmente, l'età superiore ai 60 anni, la presenza di policomorbidità, in particolare, obesità, ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco e patologie respiratorie croniche, l'immunodepressione (per patologia congenita o acquisita, trapiantati o in trattamento con farmaci immunosoppressori) e la gravidanza (2).

## PATOGENESI

La patogenesi dell'infezione da SARS-CoV-2 può essere distinta in tre fasi che corrispondono a diversi stadi clinici:

- ✓ una **fase iniziale**, caratterizzata esclusivamente dalla risposta virale, durante la quale SARS-CoV-2, dopo essersi legato ad ACE2 ed essere penetrato all'interno delle cellule dell'ospite, inizia la replicazione. Questa fase di solito si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale, febbre e tosse secca. Nei casi in cui il sistema immunitario dell'ospite riesce a bloccare l'infezione in questo stadio (la maggior parte), l'infezione ha un decorso assolutamente benigno;
- ✓ la malattia può poi evolvere verso una **seconda fase**, caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare determinate sia dagli effetti citopatici del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale, molto spesso bilaterale, associata ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è generalmente limitata, ma che può, successivamente, condurre a una progressiva instabilità clinica con insufficienza respiratoria;

questa **terza e ultima fase**, dominata da un'eccessiva risposta infiammatoria dell'ospite con una tempesta citochinica e un conseguente stato iperinfiammatorio, interessa un numero limitato di persone e può evolvere verso un quadro clinico ingravescente caratterizzato da conseguenze locali e sistemiche severe. Questo stadio, infatti, si caratterizza per la presenza, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei

piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e, talvolta, permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) grave e in alcuni casi all'insorgere di fenomeni di coagulazione intravascolare disseminata. In questa fase, si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$ ) e coagulativi quali aumentati livelli dei prodotti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia (3).

### PRESENTAZIONE CLINICA

Lo spettro di manifestazioni cliniche del COVID-19 è caratterizzato da infezioni lievi e autolimitanti sino alla malattia critica. Sulla base delle tre fasi patogenetiche sopra riportate, i National Institutes of Health (NIH) statunitensi hanno classificato la malattia in 5 stadi clinici:

- ✓ **Infezione asintomatica o pre-sintomatica:** diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (RT-PCR o antigenico), in assenza di sintomi (si ricorda che il soggetto è comunque contagioso pur in assenza di sintomi).
- ✓ **Malattia lieve:** presenza di sintomi lievi (febbre, tosse, alterazione del gusto, malessere, cefalea, mialgia ovvero dolori muscolari), in assenza di tachipnea, dispnea e alterazioni rilevabili ad un *imaging* del torace.
- ✓ **Malattia moderata:** evidenza clinica o radiologica di interessamento polmonare e saturazione periferica dell'ossigeno  $\geq 94\%$  in aria ambiente.
- ✓ **Malattia severa:** presenza di saturazione periferica dell'ossigeno  $< 94\%$  in aria ambiente, rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 300$  mmHg, frequenza respiratoria  $> 30$  atti/minuto o interessamento polmonare  $> 50\%$ .
- ✓ **Malattia critica:** presenza di insufficienza respiratoria, shock settico e/o insufficienza multiorgano. (4)

### VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

La valutazione del paziente con infezione da SARS-CoV-2 è mirata a individuare quei pazienti che sono più a rischio di evoluzione in una forma severa e a identificare la terapia più appropriata.

La valutazione iniziale del paziente consta di:

- ✓ esami ematochimici di routine con emocromo, indici di funzionalità renale e epatica, elettroliti e indici di flogosi (in particolare PCR ed eventualmente, in pazienti selezionati SUPAR), coagulazione con d-dimero
- ✓ EGA arterioso (se si sospetta compromissione degli scambi respiratori)

- ✓ TNF molecolare antiSARS-CoV-2
- ✓ Sierologia anti S (e anti N nei pazienti vaccinati)
- ✓ TC torace (se si sospetta polmonite)

## TERAPIA

L'approccio terapeutico ottimale della COVID-19 è in continua evoluzione in quanto numerosi studi sono attualmente in corso in tutto il mondo. Attualmente non esiste nessuna terapia che si sia dimostrata sicuramente efficace nella cura dell'infezione da SARS-CoV-2. Sulla base della patogenesi del virus, gli approcci terapeutici si dividono in quelli che mirano al virus stesso e in quelli che modulano la risposta immunitaria. Tra i primi rientrano i farmaci antivirali e gli anticorpi monoclonali mentre tra i secondi i farmaci immunomodulanti.

**Tabella 1: Approccio terapeutico**

	Stadio Malattia	Condizione	Terapia
NON OSPEDALIZZATI	Malattia da SARS-CoV-2 lieve-moderata senza necessità di O2terapia	Tutti ≤7 gg da esordio sintomi# + FR di progressione	Sintomatica + Anticorpi monoclonali§
	Polmonite da SARS-CoV-2 moderata senza necessità di O2terapia	Tutti IgG Anti S negativi	Sintomatica + Anticorpi monoclonali§§
OSPEDALIZZATI	Polmonite da SARS-CoV-2 moderata-severa con necessità di O2terapia (non in cPAP, non HFNC)	P/F <300 AntiS negativi ≤7-10 giorni da esordio sintomi	Terapia steroidea** + Anticorpi monoclonali §§ +/- Remdesevir *** +/- Anakinra****
	Polmonite da SARS-CoV-2 severa in O2 terapia con HFNC o cPAP oppure, non ancora in NIV ma in	Tutti Recentemente ricoverati e a rapida progressione	Terapia steroidea** + Tocilizumab/Sarilumab*****oppure Baricitinib*****

**Commentato [a1]:** Solo regeneron o tutti?

**Commentato [a3]:** Vedi sopra

**Commentato [RS2]:** Pazienti ospedalizzati non per COVID-19, con malattia da Sars-CoV-2 lieve-moderata senza necessità di ossigenoterapia....(inserirai la riga dei non ospedalizzati anche all'interno degli ospedalizzati, evidenziando con colore o carattere diverso per dare risalto alla prescrizione nel corso della degenza ai pazienti non ospedalizzati x Covid)

	<b>condizioni progressivamente ingravescenti</b>	con aumento indici di flogosi (PCR >7.5 mg/dL)	
	<b>Polmonite da SARS-CoV-2 severa/critica in Ventilazione meccanica</b>	In VM da <24/48 ore	Terapia steroidea** + Tocilizumab/Sarilumab***** Baricitinib°

§ bamlanivimab 700mg/etesevimab 1400mg, casirivimab 600mg/imdevimab 600mg e sotrovimab 500mg

§§ casirivimab 1200mg/imdevimab 1200mg - \*\* desametasone 6 mg die fino a 10 giorni

\*\*\*200 mg/die QD primo giorno poi 100 mg/die QD per 5 giorni

\*\*\*\* 100 mg/die per 10 giorni SC

\*\*\*\*\* Tocilizumab: 8 mg/kg ev in 60min [max 800] (seconda dose dopo almeno 8 h se non miglioramento);

Sarilumab: 400 mg ev in 60 min \*\*\*\*\* 4 mg per o.s./die per 14 giorni (o fino a dimissione se avviene prima)

° Possibile utilizzo off label in pazienti in ventilazione meccanica

# e comunque il prima possibile.

## PAZIENTI NON OSPEDALIZZATI

### 1. Terapia sintomatica

Nei pazienti con COVID-19 lieve-moderato non ospedalizzati è indicata solo terapia di supporto con farmaci sintomatici (antipiretici, analgesici, sedativi della tosse), raccomandazione sugli stili di vita (alimentazione, idratazione, pronazione) e monitoraggio dei parametri vitali.

### 2. Anticorpi monoclonali

Da febbraio 2021 l'AIFA ha approvato l'utilizzo di anticorpi monoclonali in pazienti di età superiore a 12 anni con COVID-19, NON ospedalizzati e ad alto rischio di COVID-19 severa. Gli anticorpi monoclonali antiSARS-CoV-2 (mAb) sono anticorpi neutralizzanti diretti verso epitopi del dominio di legame del recettore della proteina spike (RBD) della proteina spike del virus. Attualmente tre mAb sono approvati da AIFA per l'utilizzo terapeutico nei pazienti non ospedalizzati:

- ✓ Due combinazioni:
  - **bamlanivimab/etesevimab**
  - **casirivimab/imdevimab**
- ✓ Un singolo mAb (**sotrovimab**)

### Indicazioni:

L'utilizzo dei mAb è raccomandato in pazienti:

- con diagnosi di COVID-19 confermata da positività di esame molecolare/antigenico di III generazione per SARS-CoV2.
- con sintomatologia lieve - moderata di recente insorgenza (non oltre dieci giorni per bamlavinam/etesivamb e sotrovimab e non oltre sette giorni per casirivimab/imdevimab e in assoluto il prima possibile).
- non in ossigenoterapia per COVID-19 (oppure, per pazienti già in ossigenoterapia per comorbidità precedente, che non necessitino di aumento del flusso di ossigeno durante COVID-19)
- con i seguenti fattori di rischio (da settembre 2021 sono da considerarsi solo come una guida non vincolante):
  - ✓ età >65 anni;
  - ✓ indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI)  $\geq 30$ , oppure >95% percentile per età e per genere;
  - ✓ insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi;
  - ✓ diabete mellito non controllato (HbA1c  $\geq 9.0\%$  o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;
  - ✓ immunodeficienza primitiva o secondaria;
  - ✓ malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
  - ✓ broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2);
  - ✓ Epatopatia cronica
  - ✓ Emoglobinopatie
  - ✓ Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

Ulteriori fattori di rischio di progressione non inclusi nel precedente elenco possono essere considerati sulla base del giudizio clinico (ad esempio la sindrome di DOWN, patologie genetiche rare, etc.).

Il trattamento è possibile oltre i dieci giorni dall'esordio solo in soggetti immunodepressi per qualsiasi causa che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

**Commentato [a4]:** rimane il dubbio dei 7 giorni per gli altri mAb

**Commentato [RS5]:** qui cambierei carattere di questo paragrafo (corsivo grassetto per esempio) per evidenziare il trattamento nel paziente immunodepresso e correggerei i 7 gg al posto dei 10

### Posologia

La dose prevede una singola somministrazione endovenosa al dosaggio di:

<b>bamlanivimab/etesevimab</b>	700 mg + 1400 mg*
<b>sotrovimab</b>	500 mg

\* co-somministrati

con successiva osservazione clinica di circa 1 ora.

Per quanto riguarda l'associazione casirivimab/imdevimab secondo le modifiche del registro dedicato al monitoraggio degli anticorpi monoclonali pubblicate il 26 novembre 2021 (<https://www.aifa.gov.it/-/modifiche-registro-anticorpi-monoclonali-covid-19-1>) potrà essere somministrato al dosaggio di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi anche in somministrazione sottocutanea.

<b>casirivimab/imdevimab</b>	600 mg + 600 mg*
------------------------------	------------------

\* co-somministrati

con successiva osservazione clinica di circa 1 ora.

### Dati di efficacia

I dati di efficacia al momento disponibili derivano da trials clinici randomizzati a doppio cieco che confrontano, in pazienti non ospedalizzati con COVID-19 lieve-moderato, l'utilizzo precoce di mAb *versus* placebo. Tali studi mostrano un'importante riduzione sia dell'ospedalizzazione che della mortalità per tutte le cause nei pazienti trattati con anticorpi monoclonali, principalmente se ad alto rischio di evolvere verso forme gravi di COVID-19. (4,5,6). Alla luce dei dati derivanti dal recente studio di fase III sull'utilizzo di casirivimab-imdevimab in pazienti non ospedalizzati che ha mostrato efficacia paragonabile tra la dose raccomandata di 1200 mg+1200 mg e un dosaggio inferiore dell'anticorpo monoclonale, dal giugno 2021 l'FDA ha modificato la posologia autorizzata di casirivimab-imdevimab ad una singola infusione di 600 mg + 600 mg (endovena o sottocute) [Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34587383>]. Tale modifica è stata approvata dall'EMA e a seguire dall'AIFA a novembre 2021 ed è il dosaggio attualmente in uso.

L'efficacia degli mAb può essere ridotta in pazienti che già presentano anticorpi antiSARS-CoV-2 (REF) e in presenza di alcune varianti virali [ref]. In particolare, mentre tutti gli anticorpi attualmente disponibili mantengono una buona attività in vitro verso le varianti alfa (B.1.1.7) e delta (B.1.617.2), **bamlanivimab/etesevimab** presenta una ridotta attività neutralizzante in vitro verso le varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1) per cui la

#### Commentato [a6]:

**Commentato [a7]:** 1. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>. Accessed April 5, 2021.  
2. Wang P, Liu L, Iketani S, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.315 and B.1.1.7 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021; Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428137v2>.  
3. Wang P, Wang M, Yu J, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021; Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.433466v1>.

somministrazione del farmaco non è consigliata nelle aree ad elevata prevalenza di tali VOC.

Il CDC raccomanda di posticipare la vaccinazione per COVID-19 di almeno 90 giorni dopo la somministrazione di terapia con mAb [Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>. ]

In data 12 novembre l'EMA ha autorizzato per il trattamento di COVID-19:

- **Casirivimab/imdevimab (Ronapreve)** per:
  - per la prevenzione di COVID-19 in adulti e adolescenti (a 12 anni e che pesano almeno 40 kg). Da somministrare il prima possibile dopo il contatto o anche per la prevenzione in soggetti che non hanno avuto contatti. In questi casi, dopo una dose iniziale di 600 mg + 600 mg può essere somministrata una dose di 300 mg + 300 mg ogni quattro settimane fino a quando la prevenzione non è più necessaria [2].
- **Regdanvimab (Regkirona)** per il trattamento di adulti con COVID-19 che non necessitano di supplemento di ossigeno e che sono anche ad aumentato rischio di malattia grave. Regkirona viene somministrato come singola infusione endovenosa entro 7 giorni dall'inizio dei sintomi di COVID-19; la dose dipende dal peso corporeo del paziente.

### **Terapia eparinica**

L'utilizzo di terapia anticoagulante a domicilio per profilassi di tromboembolismo non è raccomandato per pazienti con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia e che non siano allettati a causa dell'infezione.

### **Terapia steroidea**

L'utilizzo della terapia steroidea a domicilio non è raccomandato se non per quei pazienti che presentano insufficienza respiratoria ingravescente con necessità di ossigenoterapia e nei quali non è possibile il ricovero in ospedale. Da segnalare, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata.

### **Terapia antibiotica**

La terapia antibiotica non è raccomandata a meno che non si sospetti una sovrapposizione batterica. Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può tra l'altro determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.

## PAZIENTI OSPEDALIZZATI

Il trattamento dei **soggetti ospedalizzati** con COVID-19 prevede l'utilizzo, in associazione alla terapia steroidea e alla terapia eparinica, che rappresentano l'attuale *standard of care*, di farmaci ad azione antivirale (farmaci antivirali propriamente detti e anticorpi monoclonali) e farmaci ad azione immunomodulante.

La decisione sul tipo di farmaco/i da utilizzare dipende dalle condizioni cliniche del paziente, dalla distanza dall'esordio della malattia e dalla presenza di determinati parametri laboratoristici (sierologia/indici infiammatori) [Tabella 1].

### **1. Terapia Steroidea**

La terapia steroidea rappresenta al momento lo *standard of care* per i pazienti ospedalizzati con COVID-19 moderato-severo in ossigenoterapia. Infatti, sulla base di una metanalisi degli studi disponibili e in particolare dei dati provenienti da importanti trial clinici randomizzati [Horby P et al. 2020 RECOVERY, Sterne JAMA 2020; Jeronimo CID2021; Tomazini JAMA2020, REMAP-CAP JAMA 2020], la terapia steroidea risulta l'unico trattamento farmacologico che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità ed è fortemente raccomandata dalle principali linee guida per la gestione del COVID-19 [WHO, NIH, IDSA].

#### *Indicazioni*

L'uso della terapia steroidea è raccomandato nei pazienti per COVID-19 moderato/severo che necessitano di ossigenoterapia supplementare per insufficienza respiratoria con o senza ventilazione meccanica.

#### *Posologia*

L'AIFA raccomanda dosaggio per adulti e adolescenti di età > 12 anni e di peso superiore a 40 Kg di desametasone 6 mg al giorno fino a 10 giorni somministrato per via sistemica (o.s. o e.v.).

Nonostante i dati più robusti dalla letteratura si siano ottenuti con desametasone, dosaggi equivalenti di diversi corticosteroidi sono ugualmente consentiti sia da AIFA che dalle altre linee guida internazionali, essendo ipotizzabile un effetto di classe:

- metilprednisolone 32 mg
- prednisone: 40 mg
- idrocortisone: 160 mg

È da sottolineare che, sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche, la frequenza delle somministrazioni dei diversi steroidi è variabile:

- desametasone 1 volta al giorno
- prednisone e metilprednisolone 1 o 2 volte al giorno
- idrocortisone dalle 2 alle 4 volte al giorno

### *Dati di efficacia*

I dati a supporto dell'utilizzo della terapia steroidea nei pazienti ospedalizzati si basano principalmente sui risultati dello studio RECOVERY [ref], un ampio trial clinico randomizzato controllato multicentrico che ha arruolato più 6425 pazienti ospedalizzati che sono stati randomizzati a ricevere desametasone sino a 10 giorni più standard of care o solo standard of care. Lo studio ha dimostrato una riduzione della mortalità a 28 giorni nel gruppo di pazienti in terapia con steroide e, in particolare nei pazienti che ricevevano ossigenoterapia o erano sottoposti a ventilazione meccanica.

Altri trial clinici randomizzati di minori dimensioni hanno valutato l'efficacia di altri tipi di corticosteroidi sistemici, in particolare metilprednisolone e idrocortisone, nella terapia dei pazienti con COVID-19. Tuttavia, la maggior parte di questi studi è stato precocemente interrotto dopo l'uscita dei risultati dello studio RECOVERY determinando il mancato raggiungimento della numerosità campionaria necessaria per dimostrare l'efficacia del trattamento [Jeronimo CID2021; Tomazini JAMA2020, REMAP-CAP JAMA 2020]. Inoltre, una metanalisi dei principali trial clinici randomizzati sull'uso della terapia steroidea nei pazienti con COVID-19 ha confermato un beneficio della terapia steroidea in aggiunta alla terapia standard sulla mortalità a 28 giorni nei pazienti con malattia critica [Sterne JAMA 2020].

Infine, è stato recentemente pubblicato su JAMA (*The COVID STEROID 2 Randomized Trial*), un trial randomizzato multicentrico che ha coinvolto 1000 pazienti con COVID-19 severo (che richiedevano ossigenoterapia di supporto di almeno 10 litri/min fino alla ventilazione meccanica invasiva), randomizzati per terapia steroidea al dosaggio di 12 mg/die o 6 mg/die. L'*outcome* primario era il numero di giorni liberi da supporto respiratorio. La terapia con 12 mg/die di desametasone ha portato a 22,0 giorni rispetto a 20,5 giorni in quelli che ricevevano 6 mg/die di desametasone. Questa differenza, tuttavia, non era statisticamente significativa. Sono quindi necessari ulteriori studi per identificare il dosaggio più appropriato nei diversi stadi di malattia.

## **2. Terapia Anticoagulante**

L'infezione da SARS-CoV-2 si associa ad uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico caratterizzato da un aumento dei valori dei parametri emocoagulativi (fibrina, prodotti di degradazione della fibrina, fibrinogeno e Ddimero) e da un elevato rischio di tromboembolismo venoso. In particolare, l'incidenza globale delle complicanze tromboemboliche venose nei soggetti con COVID-19 è stato valutato del 17% (95%CI 13.4-

20.9), con un marcato aumento nei soggetti critici ricoverati in terapia intensiva (28% vs 7%) (Jimenez D et al 2021).

### Indicazioni

È raccomandato l'utilizzo di profilassi anticoagulante con **eparine a basso peso molecolare** nei pazienti con COVID-19 allettati o a ridotta mobilità, sia in ambito ospedaliero o di strutture di lungo-degenza (RSA/case di riposo) o domiciliare.

Attualmente non è raccomandato l'utilizzo routinario di eparine a dosaggio intermedio o terapeutico in alternativa alle dosi profilattiche in assenza di manifestazioni tromboemboliche in atto.

La prosecuzione della profilassi eparinica dopo la dimissione non è raccomandata di routine ma può essere considerata in pazienti ad alto rischio trombotico e basso rischio emorragico.

Le principali linee guida società/gruppi scientifici internazionali forniscono indicazioni sulla profilassi/terapia anticoagulante nei pazienti con COVID-19 con alcune differenze

	NIH [ref]	ASH [ref]	ISTH [ref]	ACCP [ref]
Ospedalizzati	AC profilassi	AC profilassi	AC profilassi Dosi intermedie da considerare in pazienti ad alto rischio di TEV	AC profilassi
Non ospedalizzati	Non raccomandata profilassi	Non raccomandata profilassi	Non raccomandata profilassi	Non raccomandata profilassi
Post-dimissione	Non raccomandata profilassi	Non raccomandata profilassi. Solo se ad alto rischio di TEV	Prosecuzione profilassi con LMWH o NAO sino a 30 giorni se alto rischio di TEV e basso rischio sanguinamento.	Non raccomandata profilassi

Abbreviazioni: AC anticoagulante; SOC: standard di cura; LMWH: eparina a basso peso molecolare; UFH: eparina non frazionata; NAO: nuovi anticoagulanti orali.

### Posologia

La dose utilizzata dipenderà comunque dal farmaco scelto e dalle caratteristiche del paziente e dovrà tenere conto di quanto indicato nella scheda tecnica del singolo farmaco.

**Commentato [a8]:** American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/ Anticoagulation: Frequently Asked Questions.

**Commentato [a9]:** Spyropoulos. J Thromb Haemost. 2020

**Commentato [a10]:** Mooore CHEST 2020

### Dati di efficacia

Recentemente diversi trial clinici randomizzati controllati hanno valutato il dosaggio (profilattico o terapeutico) dei farmaci anticoagulanti nei pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Lo studio HEP-COVID (Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al; for the HEP-COVID Investigators. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. JAMA Intern Med. Published online October 7, 2021. Doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203) trial clinico, randomizzato, multicentrico ha mostrato come, nei pazienti ospedalizzati NON-ICU per COVID-19 con un livello di D-dimero 4 volte superiore la norma oppure un punteggio di SIC (sepsis-induced coagulopathy)  $\geq 4$  (ref NOTA), l'utilizzo di LMWH a dose terapeutica per tutta la durata dell'ospedalizzazione abbia portato ad una riduzione degli eventi trombotici maggiori e della mortalità per tutte le cause rispetto al dosaggio profilattico e intermedio. Non si è osservato tale beneficio per i pazienti ricoverati in terapia intensiva. Non si è inoltre evidenziata differenza significativa nei sanguinamenti maggiori. Questo studio conferma i dati riportati da tre altri grandi studi ATTACC, ACTIV-4° e REMAP-CAP (REF) che mostrano come nei pazienti NON critici (definiti dall'assenza di necessità di supporto respiratorio o cardiovascolare in unità di terapia intensiva) il dosaggio terapeutico di LMWH rispetto al dosaggio profilattico, abbia aumentato la probabilità di sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale e ridotto l'uso di terapia di supporto cardiovascolare o respiratoria con un beneficio apparentemente maggiori nei pazienti con un elevato d-dimero *al baseline* (almeno maggiore di 2 volte). Inoltre, il RAPID trial, sebbene abbia dimostrato che l'utilizzo di LMWH a dosaggio terapeutico rispetto alla profilassi nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 moderato e D-dimero elevato (> del range normale) non riduca significativamente l'esito primario (ovvero ricovero in terapia intensiva e ventilazione meccanica non invasiva), evidenzia in questi pazienti una mortalità ridotta a 28 giorni. (Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial, BMJ BMJ 2021;375:n2400).

L'INSPIRATION TRIAL [Sadeghipour JAMA 2021], trial clinico randomizzato ha confrontato l'utilizzo della dose profilattica di anticoagulante *versus* dose intermedia in pazienti con COVID-19 critico ricoverati in ICU, non ha mostrato differenze tra i gruppi in termini di efficacia su *outcome* primario composito (TEV, trombosi arteriosa, trattamento con ECMO; morte) a fronte di un rischio maggiore di sanguinamento nel gruppo a dosaggio intermedio.

I risultati di questi studi, nonostante le differenze metodologiche, mostrano come sia importante identificare quei pazienti che potrebbero beneficiare del dosaggio terapeutico anziché di quello profilattico. L'utilizzo di LMWH a dosaggio terapeutico potrebbe essere

associato ad esiti migliori in pazienti in degenza ordinaria, definiti non critici e che abbiano un elevato valore di d-dimero (almeno  $\times 2$  o  $\times 4$  la norma), oppure con SIC score  $\geq 4$ .

Mentre nei pazienti con malattia critica, dove verosimilmente il danno trombotico e infiammatorio è troppo avanzato, l'utilizzo di dosi terapeutiche piuttosto che profilattiche in assenza di TEV non dà benefici in termini di sopravvivenza ma al contrario aumenta il rischio di sanguinamento. Infatti, la dose terapeutica è associata ad un maggior rischio di sanguinamento solo nei pazienti in rapida progressione di malattia da COVID-19 in area critica mentre in degenza ordinaria non si sono evidenziati effetti collaterali maggiori.

### 3. Farmaci ad Azione Antivirale

#### REMDESEVIR

**Remdesivir** è il primo farmaco antivirale ad aver ottenuto l'autorizzazione dell'EMA. È un analogo nucleosidico dell'adenosina somministrato per via endovenosa come profarmaco che penetra rapidamente nelle cellule bersaglio, dove viene convertito in un metabolita trifosfato nucleosidico attivo incorporato nelle catene nascenti di RNA virale all'interno della cellula ospite. Il farmaco determina la terminazione prematura della sintesi dell'RNA virale inibendo la RNA polimerasi dipendente da RNA.

#### *Indicazioni*

Adulti con polmonite da COVID-19 che necessitano di ossigeno supplementare, entro 10 giorni dall'esordio dei sintomi e comunque il prima possibile.

#### *Posologia*

Il dosaggio raccomandato di Remdesivir è 200 mg dose carico il primo giorno e successivamente dose di mantenimento 100 mg al giorno dal giorno 2 al giorno 5 (per un totale di 5 giorni).

#### *Dati di efficacia*

Remdesivir non può essere considerato uno standard di cura consolidato in quanto i dati attualmente disponibili non sono concordanti e complessivamente non dimostrano un chiaro beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica. Infatti, se nello studio registrativo ACTT-1 (Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report John H. Beigel, M.D., *Nejm* Nov2020) l'utilizzo di Remdesivir si è dimostrato efficace nella riduzione del tempo di guarigione e della mortalità, gli stessi dati non sono stati confermati dallo studio Solidarity WHO in cui Remdesivir ha dimostrato poco o nessun effetto sui pazienti ospedalizzati con Covid-19 (Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results WHO Solidarity Trial Consortium\*February 11, 2021 *N Engl J Med* 2021; 384:497-511). Per questo motivo, le linee guida WHO

esprimono una raccomandazione condizionale contro l'uso routinario di Remdesivir e AIFA stabilisce che Remdesivir possa essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio. In quanto antivirale diretto l'efficacia è direttamente proporzionale alla precocità di utilizzo.

## ANTICORPI MONOCLONALI

**Casirivimab e Imdevimab** anticorpi monoclonali diretti contro la proteina Spike di SARS-CoV-2, al momento sono gli unici anticorpi monoclonali approvati in via temporanea per i pazienti ospedalizzati.

### *Indicazioni*

Pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2.

### *Posologia*

Il dosaggio raccomandato è di 1200 mg di Casirivimab e 1200 mg di Imdevimab secondo le modifiche del registro dedicato al monitoraggio degli anticorpi monoclonali pubblicate il 26 novembre 2021 (<https://www.aifa.gov.it/-/modifiche-registro-anticorpi-monoclonali-covid-19-1>) in un'unica somministrazione solo per via endovenosa.

### *Dati di efficacia*

Le evidenze a supporto di tale indicazione derivano dai risultati di uno dei bracci dello studio RECOVERY (Casirivimab and imdevimab in patients admitted to 3 hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, 4 controlled, open-label, platform trial, <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542> doi: medRxiv preprint) ampio trial clinico randomizzato, in cui l'utilizzo della combinazione dei due anticorpi monoclonali al dosaggio di 4000 mg + 4000 mg è stato associato, nella popolazione sieronegativa, a un beneficio clinico significativo in termini di progressione clinica, inclusa la mortalità, e di tempi di degenza più brevi. La conferma del beneficio dell'utilizzo di questa associazione la troviamo anche nello studio registrativo (REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with

Covid-19 Mylonakis, M.D medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21265656>) in cui l'associazione di Casirivimab e Imdevimab, valutata al dosaggio di 2.400/2400mg e 4000/4000mg, ha mostrato rispetto al placebo una riduzione della carica virale e una riduzione del rischio di morte e di ventilazione meccanica così come della mortalità per tutte le cause nella popolazione complessiva (senza nessuna differenza tra i due dosaggi). Confermando un beneficio maggiore nei pazienti sieronegativi e nessuna complicanza osservata nei pazienti sieropositivi.

In alcuni casi selezionati può essere considerato l'uso off-label nei pazienti vaccinati con sierologia antiSpike positiva ma con sierologia anti N ancora negativa anche se non si hanno ancora dati a riguardo.

#### 4. Terapia Immunomodulante

I farmaci immunomodulanti, spesso usati nella pratica clinica reumatologica, sono in grado di ridurre almeno in parte lo stato di iper-infiammazione causato da SARS-Cov2 e possono costituire una opzione preziosa nel trattamento di COVID-19 con decorso grave.

##### TOCILIZUMAB

Il Tocilizumab è un anticorpo diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 che blocca così gli effetti dell'attivazione della cascata proinfiammatoria. Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di IL-6 e una più veloce progressione della malattia da SARS-CoV-2 (Mojtabavi H et al. 2020).

Analizzando i dati a nostra disposizione si nota che i setting clinico in cui tocilizumab ha mostrato maggiore efficacia sono rappresentati da pazienti con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

##### *Indicazioni*

L'AIFA ha approvato l'utilizzo di **Tocilizumab** per tutti i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

1. Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi ( $CRP \geq 7.5$  mg/dL).
2. Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri farmaci corticosteroidi. Per rapida progressione clinica si intende il fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi ( $CRP \geq 7.5$  mg/dL).
3. Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi;

*Controindicazioni:* Infezioni attive in atto (diverse da COVID-19), anamnesi di ulcerazione intestinale o diverticolite, epatopatia attiva e compromissione epatica, co-somministrazione con altri farmaci inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.

**Commentato [RS11]:** Nei pazienti ospedalizzati non per patologia COVID-19, con diagnosi di infezione COVID-19 confermata da positività di esame molecolare/antigenico di III generazione, ad alto rischio di progressione verso forme severe di malattia (vedi fattori di rischio per terapia ambulatoriale con ab monoclonali), può essere somministrata, entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi, terapia con anticorpi monoclonali, indipendentemente dalla presenza di IgG anti S. La posologia degli anticorpi da infondere è sovrapponibile, per le diverse combinazioni e per la somministrazione di Sotrovimab, a quella adottata nei pazienti ambulatoriali (700, g + 1400 mg per la combinazione di bamlanivimab/etesevimab, 600 mg + 600 mg per la combinazione di casirivimab/imdevimab) e di 500 mg per sotrovimab).

### *Posologia*

Il dosaggio raccomandato di tocilizumab nei pazienti adulti è di pari a 8 mg/kg, da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti. In assenza di miglioramento clinico dei segni e dei sintomi dopo la prima dose, può essere somministrata una seconda dose ad un intervallo minimo di almeno 8 ore. Non sono consigliate dosi superiori a 800 mg per infusione.

### *Dati di efficacia*

I dati clinici a supporto dell'utilizzo di Tocilizumab nel paziente ospedalizzato derivano dallo studio COVACTA (Rosas IO et al. 2020 (COVACTA Study) nel quale, nel paziente con polmonite severa, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in termini di clinical status e di mortalità a 28 giorni nei due gruppi (tocilizumab *versus* placebo) mentre si sono registrati tempi più brevi di dimissione (20 *vs* 28 giorni) e di permanenza in terapia intensiva (9.8 *vs* 15.5 giorni).

Il Recovery trial (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) ha invece mostrato un miglioramento di tutti gli outcome principali (sopravvivenza, possibilità di dimissione a 28 giorni) e una riduzione di progressione a ventilazione meccanica invasiva nei pazienti ospedalizzati con ipossia (SaO<sub>2</sub><92% o che richiedevano terapia con ossigeno) e con indici di flogosi elevati (CRP>75mg/L) che effettuavano la terapia con Tocilizumab rispetto allo *standard of care*.

Lo studio REMAP-CAP (Gordon AC et al for the REMAP-CAP Investigators; NEJM 2021) ha mostrato inoltre un beneficio in termini di mortalità e di giorni in assenza di supporto respiratorio anche per i pazienti ricoverati in terapia intensiva da meno di 24 ore.

### BARICITINIB

**Baricitinib** è un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2. Il razionale di utilizzo del Baricitinib nei pazienti COVID-19 si basa su una duplice attività di riduzione della risposta infiammatoria e di riduzione dell'endocitosi virale.

### *Indicazioni*

L'AIFA ha approvato l'utilizzo di Baricitinib per tutti i pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (PCR ≥7,5 mg/dL).

### *Controindicazioni:*

Neutropenia e infezioni gravi, anamnesi di ulcerazione intestinale o diverticolite, epatopatia attiva e compromissione epatica, tromboembolismo venoso, co-somministrazione con altri farmaci inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori

L'uso di Baricitinib in caso di microembolie polmonare deve essere attentamente considerato ed eventualmente sospeso.

#### *Posologia*

Il dosaggio raccomandato di Baricitinib nei pazienti adulti è pari a 4 mg somministrati per o.s. una volta al giorno per una durata massima di 14 giorni (o fino alla dimissione dall'ospedale per risoluzione clinica, se antecedente).

#### *Dati di efficacia*

Le maggiori evidenze sul beneficio dell'utilizzo di Baricitinib le troviamo nello studio COV-BARRIER (Marconi VC et al. for the COV-BARRIER Trial. Lancet Respir Med 2021) in cui sono stati arruolati soggetti adulti ospedalizzati con polmonite o malattia da COVID-19 sintomatica attiva, non in ventilazione meccanica invasiva e con almeno un marker infiammatorio elevato (PCR, D-dimero, LDH, ferritina). I risultati hanno mostrato una riduzione relativa della mortalità del 32% nel gruppo Baricitinib rispetto al placebo. Il vantaggio in termini di riduzione della mortalità era confermato anche a 60 giorni. Inoltre, la differenza in mortalità era più pronunciata nel sottogruppo di soggetti che ricevevano ossigeno ad alti flussi o ventilazione non invasiva al *baseline*.

In un altro trial clinico randomizzato in doppio cieco (Kalil AC et al. For the ACTT-2 Study. NEJM 2020) sono stati arruolati soggetti adulti con COVID-19 e almeno uno dei seguenti parametri: infiltrati radiografici, SpO<sub>2</sub> ≤94% nell'aria ambiente, necessità di ossigeno supplementare, o di ventilazione meccanica o ECMO. I soggetti erano randomizzati 1:1 Baricitinib + Remdesivir *versus* placebo + Remdesivir. Il tempo medio di recupero (endpoint primario) era di 7 giorni per il gruppo Baricitinib rispetto a 8 giorni per il gruppo placebo. I pazienti assegnati a Baricitinib + Remdesivir avevano inoltre una maggiore probabilità di avere uno stato clinico migliore al quindicesimo giorno rispetto ai pazienti assegnati a placebo + Remdesivir. La percentuale di pazienti deceduti o passati alla ventilazione non invasiva/ad alto flusso l'ossigeno o la ventilazione meccanica invasiva al ventinovesimo giorno era inferiore nel gruppo Baricitinib + Remdesivir (23%) rispetto a placebo + Remdesivir (28%) così come la percentuale di pazienti deceduti entro il giorno 29 (4.7% vs 7.1%)

Da segnalare inoltre uno studio uscito recentemente in pre - print di Wesley et al. (Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial) che mostra come il trattamento con Baricitinib rispetto allo *standard of care* (inclusa la terapia steroidea) in pazienti critici (già in ventilazione meccanica/ECMO)

porti ad una riduzione significativa di mortalità per tutte le cause a 28 e 60 giorni.

### ANAKINRA

**Anakinra** è una forma ricombinante dell'antagonista endogeno del recettore di IL-1 (IL-1Ra). Agisce inibendo l'attività citochinica di IL-1 ( $\alpha$  e  $\beta$ ) per legame al suo recettore, senza trasdurre alcun segnale. Il razionale del suo utilizzo nei pazienti con il COVID-19 è dato dal ruolo chiave dell'IL-1 nell'aberrante risposta infiammatoria nei pazienti che sembra essere alla base delle forme severe di COVID-19.

#### *Indicazioni*

L'AIFA ha approvato l'utilizzo di Anakinra soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con  $pO_2/FiO_2 > 150$ , e NON sottoposti a CPAP o ventilazione meccanica) e con livelli di suPAR  $\geq 6$  ng/ml.

Il suPAR [*soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor*] è una proteina e rappresenta la forma solubile di Upar, un recettore di membrana dell'urochinasi espresso dalle cellule del sistema immunitario. La concentrazione di suPAR correla direttamente con l'attivazione immunitaria precoce, quindi, con la produzione di IL-1 e altri marcatori pro-infiammatori. Il suPAR, già precedentemente utilizzato come marcatore prognostico sfavorevole per la sepsi (Huang Q et al. 2020), è stato identificato come marcatore precoce di progressione verso COVID-19 severo e insufficienza respiratoria da vari studi (Arnold DT et al. 2021; Stauning MA et al. 2021, Oukai et al. 2021; Azam et al. 2020). In particolare, il cut-off di 6 ng/mL è stato identificato come valore più appropriato di correlazione alla progressione clinica (Rovina et al. 2020)

Anakinra è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.

Anakinra non risulta attualmente raccomandato nelle principali linee-guida internazionali per la gestione del COVID-19 (OMS, National Institutes of Health, e Infectious Diseases Society of America).

#### *Controindicazioni:*

Neutropenia e infezioni gravi; epatopatia attiva e compromissione epatica; co-somministrazione con altri farmaci inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori

**Prima della somministrazione di anakinra valutare le possibili interazioni farmacologiche con farmaci substrato CYP450** [per interazioni: <https://www.covid19-druginteractions.org/>]

#### *Posologia*

Il dosaggio raccomandato nei pazienti adulti è 100 mg una volta al giorno s.c. per 10 giorni.

Non è previsto aggiustamento per insufficienza renale lieve (eGFR 60-89) mentre va usato con cautela nei pazienti con compromissioni più severa della funzionalità renale, considerando la somministrazione a giorni alterni in soggetti con compromissione grave (eGFR<30). Va usato con cautela nei soggetti con compromissione epatica grave.

#### *Dati di efficacia*

I principali dati di efficacia sull'utilizzo di Anakinra nel COVID-19 si basano principalmente sul trial clinico multicentrico randomizzato SAVE-MORE [Kyriazopoulou E, et al. Nat Med. 2021] condotto in Grecia e in Italia che in cui sono stati arruolati soggetti con polmonite da COVID-19 moderato/severa (P/F>150, non ventilazione invasiva e non invasiva) a rischio di progressione verso l'insufficienza respiratoria severa determinata da un valore di SUPAR  $\geq$  6 ng/mL. I soggetti erano randomizzati a ricevere, in associazione allo SoC, Anakinra o placebo. Lo studio ha mostrato un beneficio della terapia precoce di anakinra rispetto al placebo in termini di miglioramento complessivo dello stato clinico su una scala di progressione di 11 punti (end-point primario) con 50.4% di guarigione al 28° giorno nel gruppo di studio rispetto al 26.5% nel placebo. Inoltre, nel braccio di studio si è osservato anche una riduzione del numero di pazienti progrediti verso insufficienza respiratoria grave, una riduzione della mortalità, una riduzione dei tempi di degenza in ICU e in ospedale e un aumento del numero dei pazienti dimessi senza evidenza di infezione da COVID-19 rispetto al braccio di controllo. L'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi di studio è risultato paragonabile.

Anakinra è stata, inoltre, valutata in un altro trial clinico randomizzato multicentrico della coorte CORIMUNO-19, CORIMUNO-ANA-1 (Lancet Respir Med 2021). Nello studio sono stati arruolati pazienti con polmonite COVID-19 lieve-moderato in ossigenoterapia ( $O_2 > 3l/min$  ma non in assistenza ventilatoria) con PCR > 25 mg/L randomizzati ad assumere anakinra + SoC o solo SoC. Lo studio, interrotto precocemente per futility, non ha mostrato vantaggi di anakinra rispetto alla SoC sugli outcomes di mortalità/necessità di ventilazione meccanica.

Oltre a questo studio l'efficacia Anakinra è stata valutata da altri studi clinici randomizzati, in associazione ad altri farmaci, osservazionali e meta-analisi. Tra queste ultime, da segnalare:

- una recente revisione sistematica e di una meta-analisi basata dati aggregati e patient-level in cui sono stati analizzati 9 studi clinici (8 studi osservazionali e il trial randomizzato). Nella meta-analisi a livello di singolo paziente, dopo aver aggiustato per età, comorbilità, rapporto  $PaO_2/FiO_2$  al *baseline*, concentrazioni di proteina C-reattiva (CRP) e linfopenia, la mortalità era significativamente più bassa nei pazienti trattati con anakinra (38 [11%] su 342) rispetto a quelli che hanno ricevuto cure standard con o senza placebo (137 [25%] di 553; odds ratio aggiustato [OR] 0,32 [IC 95% 0,20-0,51]). In una analisi per sottogruppi, anakinra

è stato più efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti con concentrazioni di CRP più elevate >100 mg/L (OR 0,28 [IC 95% 0,17-0,47]) [- Kyriazopoulou E et al. Lancet Rheumatol 2021].

- un'ulteriore recente meta-analisi che ha preso in considerazione 9 studi (1 prospettico, 6 retrospettivi, CORIMUNO-ANA-1 e un trial in aperto con propensity-matched comparators (SAVE trial)). L'analisi aggregata ha mostrato un rischio significativamente ridotto di mortalità per tutte le cause (OR 0.32; 95% CI 0.23-0.45) e progressione alla ventilazione meccanica invasiva (OR 0.38, 95% CI 0.17-0.85) nel gruppo trattato con anakinra rispetto alla terapia standard o al placebo [Barkas F et al. 2021].

Tabella 2: Farmaci immunomodulanti in uso per COVID-19:

		Indicazioni	dosaggio	Controindicazioni
<b>Tocilizumab</b>	anti IL-6	Soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. <ul style="list-style-type: none"> <li>ricoverati in terapia intensiva da &lt; di 24/48 h in ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi;</li> </ul> oppure <ul style="list-style-type: none"> <li>recentemente ospedalizzati con fabbisogno di O2 in rapido aumento in ventilazione meccanica NON invasiva o ossigeno ad alti flussi + elevati indici di flogosi (PCR ≥7.5 mg/dL).</li> <li>rapida progressione clinica dopo 24/48 h di desametasone, o altri cortisonici. Fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥7,5 mg/dL).</li> </ul>	8 mg/kg ev in 60min  Seconda dose dopo almeno 8 ore se non migliora  (max 800 mg ad infusione)	- Infezioni attive in atto (diverse da COVID-19) che potrebbero peggiorare con l'utilizzo di tocilizumab (vedi quantiferon e PCT) - Storia di ulcerazione intestinale o diverticolite - Epatopatia attiva e compromissione epatica - Trattamento con altri inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori
<b>Baricitinib</b>	Anti JAK1/JAK2	Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento (condizioni cliniche rapidamente ingravescenti) che richiedono ventilazione meccanica NON invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (PCR ≥7.5 mg/dL).  Utilizzo off label in pazienti in ventilazione meccanica invasiva o ECMO*	4 mg per o.s./die per 14 giorni (o fino a dimissione dall'ospedale per risoluzione clinica, se antecedente)  eGFR 30-60: 2 mg PO QD eGFR <30: non somministrare	- Neutropenia e infezioni gravi - Eventi epatici - Diverticolite e di perforazione gastrointestinale - <b>Tromboembolismo venoso</b> (Usato con attenzione nei pazienti con fattori di rischio per TVP/EP. Se compaiono manifestazioni cliniche di TVP/EP deve essere interrotto). - Trattamento con altri inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori
<b>Anakinra</b>	anti IL 1	Soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO2/FiO2>150, e NON sottoposti a CPAP o ventilazione meccanica) e con (suPAR) ≥ 6ng/ml.	100 mg/die per 10 giorni SC	- Neutropenia e infezioni gravi - Eventi epatici - Trattamento con altri inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori
<b>Sarilumab</b>	Anti IL-6	si ritiene che sarilumab possa essere utilizzato in alternativa a tocilizumab quando quest'ultimo non fosse disponibile	400 mg ev in 60 min	

\* Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial.

## REFERENCES

1. <https://covid19.who.int/>
  2. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298251>.
  3. Circolare ministeriale dal titolo: gestione domiciliare dei pazienti con infezione da sars-cov-2 - 0024970-30/11/2020-
  4. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Bethesda, MD NIH; 2020. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
  3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>.
  4. Dougan M, Nirula A, Azizad M et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19 *N Engl J Med.* 2021 Oct 7;385(15):1382-1392.
  5. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):238-251. Epub 2020 Dec 17.
  6. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juare E Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab *N Engl J Med* 2021; 385:1941-1950
- SIC score** Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989-1994.
- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22 - October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-1647. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151921>.

## 5. CIRCOLARE MINISTERO