



Newsletter numero 276 del 15.05.2019

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Uso compassionevole di remdesivir in pazienti con forme gravi di Covid-19
- Trattamenti farmacologici per COVID-19: qual è il prossimo?
- Il remdesivir può essere di aiuto ma non è un farmaco miracoloso
- Efficacia del vaccino antinfluenzale inattivato in pazienti affetti da malattie reumatiche autoimmuni in trattamento con DMARD
- Piante medicinali per il trattamento della tossicità epatica indotta da paracetamolo
- Eventi avversi cutanei da farmaci potenzialmente utilizzabili per il trattamento della malattia COVID19

Uso compassionevole di remdesivir in pazienti con forme gravi di Covid-19

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

I sintomi dell'infezione da SARS-CoV-2 possono variare notevolmente; alcuni pazienti sono asintomatici, altri, invece, sviluppano polmonite e complicanze potenzialmente letali, come la sindrome da distress respiratorio e l'insufficienza multiorgano. I pazienti anziani e coloro con patologie respiratorie o cardiovascolari presentano il maggior rischio di gravi complicanze. In assenza di un farmaco efficace, la gestione attuale dei pazienti affetti da Covid-19 prevede l'impiego di diverse terapie, inclusi antiretrovirali, antiparassitari, antiinfiammatori e plasma da convalescenti. Il remdesivir è un antivirale appartenente alla classe degli analoghi nucleotidici; si tratta, nello specifico, di un inibitore nucleotidico che inibisce le RNA polimerasi RNA-dipendenti, proteine essenziali per la replicazione virale. Remdesivir ha un ampio spettro di attività contro membri di diverse famiglie di virus, compresi filovirus e coronavirus. Studi in vitro hanno dimostrato che remdesivir presenta un'attività contro SARS-CoV-2. Il farmaco, inoltre, è risultato ben tollerato in volontari sani e pazienti affetti da infezione da virus Ebola.

Il presente studio descrive gli effetti del trattamento con remdesivir, somministrato per uso compassionevole, in una coorte di pazienti ospedalizzati e affetti da forme gravi di Covid-19.

Ai fini della richiesta di uso compassionevole, era necessario compilare un modulo con dati demografici e informazioni sullo stato della malattia del paziente. L'approvazione delle richieste è stata riservata a pazienti ospedalizzati, con infezione da SARS-CoV-2, saturazione di ossigeno < 94%, clearance della creatinina > 30 ml/min, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) non superiori di 5 volte il limite superiore alla norma (ULN), non coinvolti in altri studi clinici che prevedevano l'uso di terapie sperimentali per Covid-19. Per ciascun paziente, il trattamento con remdesivir è durato 10 giorni (una dose di carico di 200 mg per via endovenosa al giorno 1 e, successivamente, 100 mg/die per i restanti 9 giorni). Il follow-up è stato pari a 28 giorni dall'inizio del trattamento con remdesivir, oppure fino alla dimissione del paziente o al decesso. Il programma di uso compassionevole è stato progettato e condotto dallo sponsor (Gilead Sciences). Non è stato eseguito un calcolo della dimensione del campione, pertanto l'analisi ha tenuto conto di tutti i pazienti che hanno ricevuto la loro prima dose di remdesivir e per i quali i dati clinici erano disponibili almeno per un giorno successivo all'inizio del trattamento. È stata valutata la proporzione di pazienti con miglioramento clinico, definito in caso di dimissione ospedaliera o da una riduzione di almeno 2 punti, rispetto al basale, su una scala a 6 punti (1, non ospedalizzato; 2, ospedalizzato, ma che non richiede ossigenoterapia; 3, ospedalizzato, che richiede ossigenoterapia; 4, ospedalizzato, che richiede ossigenoterapia tramite sonda nasale o ventilazione meccanica non invasiva; 5, ospedalizzato, che richiede ventilazione meccanica invasiva; 6, morte). Il miglioramento clinico e la mortalità sono stati descritti con analisi di Kaplan-Meier, mentre le associazioni tra le caratteristiche pre- e post-trattamento sono stati valutati con regressione di Cox. Tutte le analisi sono state condotte con il software SAS, versione 9.4 (SAS Institute).

Complessivamente 61 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di remdesivir entro il 7 marzo 2020; di questi i pazienti, 8 sono stati esclusi a causa della mancanza di informazioni al follow-up (7 pazienti) o per un errore nella data di inizio della terapia con remdesivir (1 paziente). Dei restanti 53 pazienti, 40 (75%) hanno ricevuto remdesivir per l'intera durata prevista del trattamento (10 giorni), 10 (19%) hanno ricevuto da 5 a 9 giorni di trattamento e 3 (6%) meno di 5 giorni di trattamento. I pazienti sono stati arruolati nei seguenti paesi: Stati Uniti (22 pazienti), Giappone (9), Italia (12), Austria (1), Francia (4), Germania (2), Paesi Bassi (1), Spagna (1) e Canada (1). Quaranta dei 53 pazienti (75%) erano di sesso maschile; la fascia d'età era compresa tra 23 e 82 anni e l'età media era pari a 64 anni [interquartile (IQR): 48-71]. Al basale, la maggior parte dei pazienti (34 [64%]) richiedeva ventilazione meccanica invasiva, per una durata mediana di 2 giorni (IQR: 1-8). I pazienti che ricevevano ventilazione invasiva tendevano ad essere più anziani (67 anni vs 53 anni), in maggior percentuale di sesso maschile (79% vs 68%), con livelli sierici di ALT e creatinina più elevati (48 U/L vs 27 U/L, 0,90 mg/dl vs 0,79 mg/dl, rispettivamente) e maggiore prevalenza di comorbidità, incluse ipertensione (26% vs 21%), diabete (24% vs 5%), iperlipidemia (18% vs 0%) e asma (15%

vs 5%). La durata mediana dei sintomi prima dell'inizio del trattamento con remdesivir era pari a 12 giorni (IQR: 9-15), senza differenze sostanziali tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva e non invasiva. Nel corso del follow-up mediano di 18 giorni (IQR: 13-23) dopo aver ricevuto la prima dose di remdesivir, 36 di 53 pazienti (68%) hanno mostrato un miglioramento in termini di richiesta di ossigenoterapia, mentre 8 di 53 pazienti (15%) hanno mostrato un peggioramento. È stato osservato un miglioramento in tutti i pazienti che non richiedevano ossigeno terapia (n=12) e in 5 dei 7 pazienti (71%) che stavano ricevendo ventilazione meccanica non invasiva. Diciassette dei 30 pazienti (57%) che ricevevano ventilazione meccanica invasiva sono stati estubati; tutti i pazienti erano vivi all'ultimo follow-up. Entro la data più recente di follow-up, 25/53 pazienti (47%) erano stati dimessi. Al follow-up di 28 giorni, l'incidenza cumulativa di miglioramento clinico era dell'84% (Intervallo di Confidenza IC95%: 70-99). Il miglioramento clinico è stato meno frequente nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva (hazard ratio - HR: 0,33; IC95%: 0,16-0,68) e in coloro di età >70 anni (HR: 0,29; IC 95%: 0,11-0,74). Non è stata riscontrata alcuna associazione significativa tra sesso, stato di appartenenza, comorbidità e durata dei sintomi prima dell'inizio del trattamento con remdesivir e miglioramento clinico. Sette pazienti (13%) sono deceduti dopo il completamento del trattamento con remdesivir (6 che stavano ricevendo ventilazione meccanica invasiva e 1 sottoposto a ventilazione meccanica non invasiva). Il tempo mediano tra l'inizio della terapia con remdesivir e il decesso del paziente è stato pari a 15 giorni (IQR: 9-17). Complessivamente la mortalità dalla data di ammissione è risultata pari a 0,56 per 100 giorni di ricovero (IC95%: 0,14-0,97), senza differenze sostanziali tra pazienti che ricevevano ventilazione meccanica invasiva (0,57 per 100 giorni di ricovero; IC95%: 0-1,2) rispetto a coloro che ricevevano ventilazione non invasiva (0,51 per 100 giorni di ricovero; IC95%: 0,07-1,1]. Il rischio di morte era maggiore tra pazienti di età > 70 anni (HR: 11,34; IC95%: 1,36-94,17) e tra coloro con creatinina sierica più elevata al basale (HR: 1,91; IC 95%: 1,22-2,99). Infine, per quel che concerne il profilo di tollerabilità, 32 pazienti (60%) hanno riportato eventi avversi (soprattutto aumento degli enzimi epatici, diarrea, eruzione cutanea, insufficienza renale e ipotensione). Gli eventi avversi sono risultati più comuni in pazienti che ricevevano ventilazione meccanica invasiva. Dodici pazienti (23%) hanno presentato eventi avversi gravi, inclusi insufficienza multiorgano, shock settico, lesioni renali e ipotensione. Quattro pazienti (8%) hanno sospeso remdesivir prematuramente, di cui uno a causa del peggioramento di un'insufficienza renale preesistente, uno a causa di insufficienza multiorgano e due a causa di un aumento delle aminotransferasi.

Recenti dati dalla letteratura mostrano che il trattamento con la combinazione lopinavir-ritonavir in 199 pazienti ospedalizzati affetti da Covid-19 (di cui solo un paziente sottoposto a ventilazione meccanica invasiva) è stato associato ad una mortalità a 28 giorni del 22%.

In conclusione, ad oggi nessuna terapia farmacologica ha dimostrato una chiara efficacia in pazienti affetti da Covid-19. Il presente studio ha descritto i risultati ottenuti in una piccola coorte di pazienti affetti da forme gravi di Covid-19 e trattati con remdesivir per uso compassionevole. In tale coorte di pazienti il miglioramento clinico è stato osservato nel 68% dei pazienti e la mortalità complessiva è stata del 13% nel corso di un follow-up mediano di 18 giorni.

Ulteriori dati dalla reale pratica clinica, relativi per lo più a pazienti ospedalizzati in Cina, hanno mostrato che i tassi di mortalità sono compresi tra il 17% e il 78%. Chiaramente, nell'interpretazione dei risultati del presente studio occorre tener conto di una serie di fattori, inclusi la ridotta dimensione della coorte, la breve durata del follow-up, la potenziale mancanza di dati a causa della natura del programma, la mancanza di un gruppo di controllo nonché la somministrazione di altri farmaci nei diversi contesti ospedalieri. È necessario, pertanto, attendere i risultati degli studi clinici randomizzati in corso al fine di confermare quelli del presente studio.

Riferimento bibliografico: Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007016. doi:10.1056/NEJMoa2007016.

Parole chiave: remdesivir, COVID-19, uso compassionevole, efficacia, sicurezza.

Conflitto di interessi: lo studio è stato finanziato da Gilead Sciences.

Trattamenti farmacologici per COVID-19: qual è il prossimo?

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

I coronavirus sono un gruppo di virus ad RNA a singolo filamento, suddivisibili in quattro sottofamiglie: α - β - γ - δ -Coronavirus. L' α - e il β -coronavirus infettano principalmente i mammiferi, mentre il γ - e il δ -coronavirus sono più inclini ad infettare gli uccelli. Nel dicembre 2019 è stato scoperto a Wuhan un nuovo β -coronavirus, appartenente alla stessa famiglia di SARS-CoV e MERS-CoV, SARSCoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), ritenuto responsabile del nuovo COVID-19. L'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia dopo una rapida diffusione della malattia in tutto il mondo, iniziata, secondo le ultime evidenze, con una trasmissione animale-uomo. La replicazione di SARSCoV-2 inizia con l'adesione alla cellula ospite attraverso interazioni tra la proteina Spike e il recettore ACE2, poi la serina proteasi TMPRSS2 consente al virus di entrare nella cellula, dando inizio alle fasi di replicazione e trascrizione. I pazienti con forme lievi di infezione da SARS-Cov-2 possono manifestare febbre, affaticamento e tosse secca, nei casi più gravi, invece, si verificano frequentemente polmonite, insufficienza respiratoria e renale. L'infezione può essere complicata da linfopenia e polmonite interstiziale con alti livelli di citochine pro-infiammatorie, responsabili della cosiddetta "tempesta di citochine" che può indurre la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), insufficienza d'organo e sepsi, progredendo potenzialmente fino alla morte del paziente. Per questi pazienti i trattamenti farmacologici sono fortemente necessari. Al giorno d'oggi, non sono disponibili né farmaci specifici né vaccini per il trattamento di COVID-19, pertanto "il riposizionamento" di farmaci già esistenti rappresenta una valida strategia per controllare efficacemente il decorso clinico della malattia e la diffusione della pandemia.

Con questo paper gli autori hanno voluto fornire una panoramica dei trattamenti attualmente somministrati a pazienti con COVID-19 nella reale pratica clinica o nell'ambito di sperimentazioni cliniche, focalizzandosi principalmente su antivirali e farmaci con proprietà immunomodulanti e/o antinfiammatorie, sulle loro caratteristiche farmacologiche e sugli effetti nei pazienti in termini di outcomes clinici.

Fra gli agenti antivirali attualmente somministrati *off-label* nei pazienti con COVID-19 figura la combinazione lopinavir/ritonavir, indicata con altri antiretrovirali, per il trattamento dell'HIV-1. Lopinavir è un inibitore della proteasi con alta specificità per HIV-1 e HIV-2, mentre ritonavir, inibendo il citocromo P450, aumenta la concentrazione plasmatica di lopinavir. Diversi sono gli studi effettuati su tale associazione nei pazienti con COVID-19, tuttavia poiché i dati clinici di efficacia e sicurezza sono ancora limitati e controversi, sono necessari ulteriori studi per confermare il possibile ruolo di tali farmaci. La combinazione lopinavir/ritonavir è attualmente utilizzata in Italia nei pazienti con forme lievi di COVID-19. Remdesivir, analogo nucleotidico in grado di inibire l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp), essenziale per la replicazione virale, rappresenta un promettente farmaco antivirale. Dai risultati di uno studio preclinico è emerso che, *in vitro*, l'associazione remdesivir/cloroquina potrebbe essere altamente efficace nel controllo dell'infezione da SARS-Cov-2. Pertanto, l'efficacia e la sicurezza di remdesivir sono state valutate in pazienti con COVID-19 nell'ambito di due studi clinici di fase 3, uno dei quali terminerà a maggio 2020. In Italia, il farmaco è già stato utilizzato in pazienti con COVID-19 presso l'ospedale Spallanzani di Roma e in altri 12 centri clinici italiani. Un altro farmaco in fase di sviluppo clinico è favipiravir, inibitore selettivo dell'RdRp e autorizzato nel 2014 in Giappone per il trattamento delle infezioni da virus influenzale. I risultati di uno studio clinico cinese hanno mostrato che i pazienti con COVID-19 trattati con favipiravir si sono negativizzati in breve tempo rispetto a quelli del gruppo di controllo (4 giorni vs 11 giorni), con una riduzione dei sintomi respiratori e senza particolari problemi di sicurezza. Analogamente, come emerso da un ulteriore studio clinico randomizzato, il tasso di recupero è stato più alto nei pazienti con COVID-19 trattati con favipiravir rispetto a quelli trattati con umifenovir. Attualmente è in corso uno studio controllato, multicentrico e randomizzato per valutare gli effetti

dell'associazione favipiravir/tocilizumab nel trattamento del COVID-19. Un'altra combinazione attualmente valutata in ambito clinico è darunavir/cobicistat, approvata per il trattamento dell'HIV-1 in associazione ad altri antivirali. Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1, mentre cobicistat, inibendo il citocromo P450, favorisce un aumento delle concentrazioni plasmatiche del darunavir. Ulteriori studi clinici di efficacia e sicurezza sono in corso sul meplazumab, anticorpo monoclonale in grado di legare la glicoproteina CD147, coinvolta nel passaggio del virus all'interno della cellula e su camostat mesilato che, inibendo l'attività enzimatica della proteasi TMPRSS2, utilizzata da SARS-Cov-2 per penetrare nella cellula ospite, potrebbe svolgere un ruolo cruciale nel blocco dell'infezione. I risultati preliminari di tali studi sono promettenti. Più di 20 altri studi di efficacia sono in corso su diversi agenti antivirali, tra cui la triazavirina (farmaco antivirale non nucleosidico), azidovudina (analogo nucleosidico dell'inibitore della trascrittasi inversa dell'HIV) e umifenovir (inibitore della fusione dell'emoagglutinina di membrana nei virus dell'influenza).

L'infezione da SARS-Cov-2 può essere associata, soprattutto in forma grave, ad una eccessiva attivazione dei processi infiammatori. Pertanto, numerosi farmaci antinfiammatori e immunomodulanti sono attualmente studiati in pazienti con COVID-19. Uno dei primi farmaci è stato il tocilizumab, anticorpo monoclonale approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite idiopatica giovanile sistemica, in grado di inibire il legame al recettore dell'IL-6, che svolge un ruolo chiave nel guidare la risposta immunitaria infiammatoria a livello di alveoli polmonari nei pazienti con COVID-19. Il farmaco, testato per la prima volta in Cina su 20 pazienti con grave infezione da SARS-CoV-2, è stato associato a una riduzione del fabbisogno di ossigeno, con conseguente miglioramento clinico e aumento del numero di dimissioni ospedaliere. Attualmente sono in corso tre studi clinici su tocilizumab, tra cui uno autorizzato da AIFA. Il farmaco è attualmente utilizzato in diversi ospedali italiani, tra cui l'Ospedale Cotugno di Napoli. Ulteriori tre studi clinici stanno invece valutando l'efficacia e la sicurezza di sarilumab, appartenente alla stessa classe del tocilizumab. Altri due farmaci, la cloroquina e l'idrossicloroquina, autorizzati per il trattamento della malaria e di malattie autoimmuni, sono utilizzati *off-label*, sia in Italia che in Cina, in pazienti con COVID-19. I risultati di uno studio clinico hanno dimostrato che la combinazione remdesivir/cloroquina o idrossicloroquina è altamente efficace nel controllo dell'infezione da SARS-Cov-2. Infatti, i dati preclinici mostrano che la cloroquina, interferendo con la glicosilazione del recettore ACE-2, influenza negativamente l'interazione recettore-virus. Entrambi i farmaci sono attualmente utilizzati in Italia nei pazienti con COVID-19, tuttavia per il loro particolare profilo di sicurezza (possono essere associati a disturbi cardiovascolari e a tossicità retinica), l'AIFA ha raccomandato agli operatori sanitari di eseguire prima un'attenta valutazione del paziente. Pertanto, si rendono necessari ulteriori studi clinici randomizzati di alta qualità per confermare il profilo di sicurezza ed efficacia di questi farmaci. Un altro farmaco antinfiammatorio, la colchicina, autorizzata per il trattamento dell'artrite gottosa acuta e della pericardite, è in grado di ridurre la risposta infiammatoria attraverso diversi meccanismi: inibizione del metabolismo, della motilità e della chemiotassi delle cellule polimorfonucleate, inibizione dell'adesione e del reclutamento dei neutrofili e modulazione dell'attività infiammatoria mediata dai leucociti. La colchicina verrà testata nell'ambito di uno studio clinico di fase 3, iniziato a marzo 2020, su 6.000 pazienti ambulatoriali con COVID-19. Un'ulteriore alternativa terapeutica, come suggerito da uno studio pubblicato su *The Lancet*, è rappresentata dal baricitinib, attualmente approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Si tratta di un inibitore selettivo e reversibile di JAK1 e JAK2, enzimi coinvolti nella trasduzione di segnali intracellulari per citochine e fattori di crescita coinvolti nell'ematopoiesi, nell'infiammazione e nella funzione immunitaria. Baricitinib è attualmente studiato in pazienti con COVID-19 nell'ambito di uno studio clinico di fase II non randomizzato. Allo stesso modo, sunitinib, fedratinib e roxolitinib, tutti inibitori selettivi di JAK, possono essere potenzialmente efficaci contro SARS-CoV-2 nel ridurre i livelli di infiammazione e citochine. Altro farmaco potenzialmente utile nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 è aviptadil, analogo del polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), autorizzato per il trattamento della disfunzione erettile, della sarcoidosi e del danno polmonare acuto. Studi preclinici hanno dimostrato che il VIP, altamente concentrato nel polmone, inibisce la produzione di mediatori proinfiammatori, pertanto l'aviptadil sarà presto coinvolto in uno studio clinico di fase II su pazienti con infezione da COVID-19. Ecuzumab è un anticorpo monoclonale che agisce inibendo la porzione terminale della cascata del complemento coinvolta nella risposta infiammatoria. Sebbene il suo ruolo nella patogenesi delle infezioni da SARS-CoV-2 sia incerto,

molti studi hanno suggerito che la sua inibizione potrebbe rappresentare un valido approccio terapeutico. Eculizumab, pertanto, sarà testato nello studio clinico SOLID-C19 su pazienti con SARS-CoV-2 grave e ARDS. Un altro anticorpo monoclonale mirato all'interferone gamma (IFN γ), emapalumab, è attualmente studiato su pazienti con COVID-19 nell'ambito di uno studio clinico di fase 2/3, approvato da AIFA, insieme ad anakinra, un antagonista del recettore dell'IL-1. Relativamente all'utilizzo di corticosteroidi, i dati provenienti dalla letteratura non confermano alcun beneficio clinico nei pazienti con COVID-19. L'OMS quindi raccomanda un'attenta valutazione caso per caso.

Molti altri farmaci con diversi meccanismi di azione sono attualmente studiati in pazienti con COVID-19. Tra questi vi è camrelizumab, anticorpo monoclonale inibitore del checkpoint PD-1. Studi preclinici hanno dimostrato che il blocco di PD-1 o del suo ligando PD-L1 può prevenire la morte dei linfociti T, regolare la produzione di citochine e ridurre la disfunzione d'organo. Altro anticorpo monoclonale è il bevacizumab che agisce inibendo il fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari, il quale svolge un ruolo chiave nella patogenesi dell'ARDS e della lesione polmonare acuta. Ulteriori due studi stanno, invece, valutando l'efficacia e la sicurezza della talidomide in pazienti affetti da COVID-19. Tale farmaco, infatti, è risultato essere efficace contro l'HIV, modulando la replicazione indotta dal TNF- α e sopprimendo la produzione di citochine proinfiammatorie. Altri farmaci attualmente studiati in Cina comprendono finngolimod, vitamina C ad alte dosi, adalimumab, piperaquina e leflunomide. I ricercatori, infine, stanno valutando anche due possibili terapie ingegneristiche: cellule staminali mesenchimali da cordone ombelicale in pazienti critici e immunoglobuline endovenose purificate dagli anticorpi IgG dei pazienti guariti dal COVID-19. Inoltre, l'utilizzo del siero convalescente umano può rappresentare una valida opzione terapeutica per la prevenzione e il trattamento del COVID-19.

Dall'inizio dell'epidemia, diversi studi clinici sono stati registrati in tutto il mondo e numerosi farmaci sono stati riproposti per affrontare l'emergenza sanitaria da COVID-19. È necessaria molta cautela nel riutilizzo dei farmaci nei pazienti con COVID-19, in quanto alcuni hanno un profilo di efficacia sconosciuto, altri invece mostrano un particolare profilo di sicurezza, che richiede un attento e rigoroso monitoraggio dei pazienti trattati. Inoltre, si dovrebbe prestare particolare attenzione agli eventi avversi derivanti dalle interazioni farmaco-farmaco, che potrebbero essere molto comuni nei pazienti con COVID-19. Le agenzie regolatorie di tutto il mondo stanno promuovendo numerosi interventi per garantire l'accesso a farmaci efficaci e sicuri. Inoltre, il 18 marzo l'EMA e la FDA hanno presieduto congiuntamente il primo meeting regolatorio mondiale per supportare il proseguimento degli studi clinici. In attesa dello sviluppo di un vaccino efficace, i numerosi studi clinici in corso porteranno sicuramente a nuove conoscenze, aiutandoci a definire il modo migliore per trattare sintomi e complicate dell'infezione da SARS-CoV-2.

Riferimento bibliografico: Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, Berrino L, Racagni G, Rossi F, Capuano A. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? Br J Pharmacol. 2020 Apr 24.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere alcun tipo di conflitto di interesse.

Parole chiave: COVID-19, trattamenti farmacologici, antivirali, agenti immunomodulanti, agenti antinfiammatori, pratica clinica, ricerca clinica, revisione della letteratura

Il remdesivir può essere di aiuto ma non è un farmaco miracoloso

A cura del Prof. Domenico Motola

Il farmaco antivirale remdesivir aiuta i pazienti ricoverati in ospedale con covid-19 a riprendersi più velocemente e può anche ridurre la mortalità, secondo il National Institutes of Health (NIH) degli Stati Uniti. Il farmaco, sviluppato dalla casa farmaceutica Gilead, è stato sperimentato in uno studio randomizzato e controllato che ha coinvolto 1063 pazienti di diversi paesi tra cui Stati Uniti, Regno Unito e Singapore. Lo studio è iniziato a febbraio.

Anche se si attende la pubblicazione ufficiale dei risultati, l'NIH ha affermato che il comitato indipendente per il monitoraggio dei dati e della sicurezza che sovrintende allo studio si è riunito il 27 aprile per rivedere i dati e condividere le analisi intermedie con gli sperimentatori.

I dati preliminari suggeriscono che il remdesivir è stato superiore al placebo in termini di tempo per il recupero, l'end-point primario considerato appropriato per misurare le dimissioni ospedaliere o per tornare al normale livello di attività.

Il team che ha condotto la ricerca nel Regno Unito ha espresso "cauto ottimismo" sui risultati, ma ha sottolineato che sarebbero necessari anche altri farmaci.

Nel suo annuncio, l'NIH ha affermato che i risultati preliminari indicano che i pazienti trattati con remdesivir hanno avuto un tempo di recupero più rapido del 31% rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo ($p < 0,001$). In particolare, il tempo mediano al recupero è stato di 11 giorni rispetto ai 15 giorni del gruppo placebo.

I risultati suggeriscono anche un beneficio in termini di sopravvivenza, con un tasso di mortalità dell'8,0% per il gruppo trattato con remdesivir rispetto all'11,6% per il gruppo placebo ($P = 0,059$).

Un consulente della sperimentazione britannica ha manifestato cauto ottimismo sui risultati. Tra le tante cose, rimane anche da stabilire il momento migliore per somministrare questo farmaco. I ricercatori hanno aggiunto che solo 46 dei pazienti inclusi nello studio provenivano dal Regno Unito, altri avrebbero potuto essere arruolati se fosse stato disponibile una fornitura più ampia del medicinale.

Max Parmar, direttore del Medical Research Council Clinical Trials Unit presso l'University College di Londra, ha sottolineato che saranno necessari anche altri farmaci nella lotta contro il covid-19. Ha inoltre affermato che questa infezione, al pari di altre malattie come HIV, tubercolosi e varie forme di tumore, necessita di un trattamento combinato per avere più possibilità di successo. Se i risultati preliminari saranno confermati, il remdesivir potrebbe essere una delle basi del trattamento di associazione.

Il team ha affermato che il secondo stadio della sperimentazione vedrà i pazienti trattati con remdesivir ricevere un altro farmaco, probabilmente un inibitore della Janus chinasi.

I risultati di questo studio sono giunti insieme a quelli di un altro studio cinese pubblicato sul Lancet. Il documento afferma che lo studio è interrotto precocemente a causa della difficoltà di reclutare pazienti positivi al covid-19 poiché nel frattempo l'epidemia in Cina era stata messa sotto controllo. Sono stati inclusi un totale di 237 pazienti di età superiore ai 18 anni provenienti da 10 ospedali di Wuhan.

I ricercatori hanno concluso che il remdesivir non era stato associato a benefici clinici statisticamente significativi. Gli eventi avversi sono stati segnalati in 102 pazienti dei 155 esposti a remdesivir (il 66%) contro 50 dei 78 pazienti (il 64%) di quelli esposti a placebo.

Parlando delle evidenze attualmente disponibili per il remdesivir, il Prof Robin Ferner, professore onorario di farmacologia clinica presso l'Università di Birmingham, ha dichiarato che in una pandemia è auspicabile che i trattamenti vengano valutati rapidamente, ma ciò di cui si ha bisogno sono informazioni affidabili. Le revisioni accelerate o la pubblicazione accelerata dei dati vanno bene, ma ciò è positivo soprattutto per le case farmaceutiche ma non va a beneficio del medico che potrebbe ancora essere incerto se somministrare o meno il remdesivir ai suoi pazienti.

Parole chiave

Remdesivir, COVID-19.

Conflitti d'interesse: na

Elisabeth Mahase. Covid-19: Remdesivir is helpful but not a wonder drug, say researchers. BMJ 2020;369:m1798.

Efficacia del vaccino antinfluenzale inattivato in pazienti affetti da malattie reumatiche autoimmuni in trattamento con DMARD*A cura della Dottoressa Barbara Stelitano*

L'influenza causa ogni anno 291 000–650 000 di morti a livello mondiale, con un consistente aumento dell'ospedalizzazione e delle visite ambulatoriale e conseguente impatto sui costi sanitari. Il vaccino antinfluenzale inattivato (VII) previene dall'influenza e dalla malattia simil-influenzale gli adulti con età superiore a 65 anni (rischio relativo rispettivamente di 0,42 e 0,59) e i giovani adulti (rischio ratio 0,41 e 0,84, rispettivamente). Inoltre, previene le esacerbazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e le infezioni delle basse vie respiratorie, soprattutto in pazienti con neoplasie ematiche. Inoltre, la prevenzione di polmonite, ospedalizzazione e decesso da parte del vaccino è stata evidenziata solamente in alcuni studi osservazionali ed in esiguo numero di trial clinici randomizzati (RCT).

Le malattie reumatiche autoimmuni come l'artrite reumatoide e la spondilite anchilosante sono associate a un rischio superiore di sviluppo di influenza e di sue complicazioni, pertanto la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata annualmente in pazienti affetti da tali patologie. Mentre l'entità della risposta sierologica del vaccino nelle malattie reumatiche autoimmuni è stata esaminata, l'efficacia nella prevenzione di influenza, polmonite e decesso in tali pazienti non è stata studiata. In un unico studio per la valutazione dell'efficacia del VII in pazienti con immunosoppressione, soltanto meno del 5% dei soggetti arruolati era affetto da malattie reumatiche autoimmuni. Inoltre, la risposta sierologica al vaccino sembra essere compromessa sia dal metotressato, farmaco DMARD (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs) di prima scelta, che dal rituximab.

La ridotta conoscenza dell'efficacia del vaccino e della necessità di vaccinare pazienti con malattie reumatiche autoimmuni rappresentano barriere per la vaccinazione, di conseguenza è importato evidenziare la reale efficacia del vaccino antinfluenzale inattivato nella prevenzione delle complicanze respiratorie e nella riduzione della mortalità in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni. Pertanto, tale studio è stato condotto al fine di valutare l'efficacia del vaccino nella prevenzione della malattia simil-influenzale, nelle infezioni del tratto respiratorio inferiore, nella polmonite, nelle esacerbazioni della BPCO e nel decesso in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni.

A tal fine sono stati utilizzati i dati del Clinical Practice Research Datalink (CPRD), uno dei database elettronici longitudinali anonimi contenenti dati di più di 10 milioni di pazienti britannici. I dati contenenti dettagli della diagnosi sono memorizzati come specifici Codici di Lettura che, nell'insieme, formano un dizionario codificato di termini clinici, prescrizioni ambulatoriali e dati relativi all'immunizzazione. Tali dati sono stati potenziati da collegamenti con registri di ricoveri (Hospital Episode Statistics) e di mortalità (Office of National Statistics). I dati sulle prescrizioni di agenti biologici prescritti da reumatologi ospedalieri non sono registrati.

Per lo studio, sono stati selezionati tutti i pazienti con età superiore a 18 anni, associati a uno o più Codici di Lettura per artrite reumatoide, lupus o spondilite anchilosante (definita come artrite psoriasica, artrite reattiva, artrite associata a malattie infiammatorie intestinali o spondilite) e ad una o più prescrizioni farmaci DMARD (metotressato, leflunomide, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetile o tacrolimus). Sono stati esclusi i soggetti in trattamento con idrossiclorochina, poiché il vaccino antinfluenzale inattivato non è raccomandato in Gran Bretagna in pazienti che assumono idrossiclorochina.

L'analisi è stata condotta dal primo settembre 2006 al 31 agosto 2016 e i dati sono stati stratificati in cicli influenzali di 12 mesi, dal primo settembre di un anno al 31 agosto dell'anno successivo. Sono stati esclusi i dati per il ciclo 2009-2010 a causa della somministrazione del vaccino monovalente pandemico oltre al VII e del dominio completo dell'influenza pandemica A(H1N1)pdm09 nella comunità. Per essere inclusi nella coorte di un ciclo influenzale, i dati dei pazienti dovevano essere presenti nel database già dal primo settembre dell'anno di studio e i pazienti in trattamento con un DMARD durante il periodo in esame dovevano essere registrati in uno studio ambulatoriale da almeno tre mesi, tempo necessario per l'integrazione dei dati nuovi pazienti nei registri di rischio locali e per l'invito alla vaccinazione. Inoltre, è stato

individuato un sottogruppo di pazienti trattati contemporaneamente con DMARD e almeno un corticosteroide.

I pazienti sono stati definiti "esposti" (immunizzazione completa) 14 giorni dopo la vaccinazione, periodo necessario per ottenere una risposta sierologica completa al vaccino antinfluenzale inattivato mentre sono stati registrati come "non esposti" nel periodo immediatamente precedente. Sono stati inclusi tra i "non esposti" i pazienti che non hanno ricevuto la vaccinazione nel ciclo influenzale.

L'analisi è stata condotta sia per esiti gravi, come ospedalizzazione e decesso, che meno gravi come visita ambulatoriale per infezione alle basse vie respiratorie. Sono stati esaminati, pertanto, i dati delle visite con Codici di lettura codificanti per infezioni delle basse vie respiratorie, con o senza l'uso di antibiotici, malattia simil-influenzale e esacerbazioni di BPCO. In particolare, sono stati analizzati i Codici di Lettura codificanti esacerbazione acuta di BPCO o malattia associata alla prescrizione di prednisolone (non prescritto come terapia di mantenimento) e antibiotici orali.

In ogni ciclo influenzale, i dati dei pazienti sono stati seguiti e analizzati periodicamente (follow-up) dal primo settembre fino all'esordio del primo esito, al decesso, al trasferimento in un altro ambulatorio o alla fine del ciclo (31 agosto dell'anno successivo). Il vaccino antinfluenzale inattivato è, probabilmente, più efficace nella prevenzione delle complicazioni durante il periodo di circolazione del virus influenzale. Pertanto, è stata condotta un'analisi addizionale sull'insorgenza delle complicanze nel periodo influenzale attivo.

I dati per tutti i cicli influenzali di ogni partecipante sono stati inclusi in un singolo set di dati. Per esaminare l'equilibrio covariato tra esposti/non esposti sono state utilizzate media, deviazione standard (DS), valori numerici e percentuali e differenza standardizzata (d). La regressione di cox è stata utilizzata per calcolare Hazard Ratio (HR) e l'intervallo di confidenza del 95%, aggiustato per anno da calendario.

Dal momento che i soggetti ad alto rischio hanno una maggiore probabilità di essere vaccinati, è stato calcolato un punteggio di propensione (Propensity Score - PS) per la vaccinazione. I PS includevano fattori confondenti (età, sesso, stato socioeconomico, abitudine al fumo di sigarette, condizioni di rischio come patologie croniche respiratorie, cardiache e renali, patologie neurologiche, immunodepressione o diabete e indice di comorbidità di Charlson) e comportamenti salutari (precedente vaccinazione pneumococcica e influenzale, numero di consultazioni ambulatoriali, numero di farmaci e di ricoveri ospedalieri nei precedenti 12 mesi del primo settembre di ogni anno). I PS sono stati aggiustati per fattori confondenti. Inoltre è stata condotta una sottoanalisi su pazienti affetti da artrite reumatoide, escludendo i pazienti in trattamento esclusivamente con sulfasalazina. I dati sono stati stratificati per età e per contemporanea assunzione di corticosteroidi.

Inoltre, è stata condotta un'analisi del PS di abbinamento tra una coorte di soggetti esposti e una egual coorte di soggetti non esposti (PS-matched 1:1), utilizzando la differenza standard (d) per esaminare l'equilibrio covariato tra i due gruppi. Ogni covariata per cui è stato evidenziato un disequilibrio, definito come $d > 0,1$, sono state incluse come covariate addizionali.

Infine, le analisi per l'efficacia del vaccino sono state stratificate per pre-periodo influenzale attivo, periodo influenzale attivo e post-periodo influenzale attivo.

Nello studio sono stati inclusi i dati di 30788 partecipanti, di cui il 65,66% femmine e il 75,49% con artrite reumatoide, per un totale di 125034 cicli influenzali (87212 vaccinati). Durante il periodo di follow up, sono state somministrate in media (DS) 3,78 (2,46) vaccinazioni. Un totale di 15355 partecipanti (49,87%) ha ricevuto tutte le vaccinazioni, invece 8444 (27,43%) non ha effettuato più di una vaccinazione annuale. 2942 pazienti affetti da BPCO hanno contribuito a un totale 9909 cicli influenzali. 17876 cicli influenzali sono stati identificati per l'analisi PS-matched 1:1.

L'analisi dei dati evidenzia che il vaccino antinfluenzale inattivato riduce il rischio di polmonite, esacerbazioni della BPCO, tutte le cause di mortalità e decesso dovuto a polmonite. Nei follow-up limitati ai periodi influenzali attivi, il vaccino antinfluenzale ha ridotto il rischio di visite ambulatoriali per malattia simil-influenzale. L'indice di comorbidità di Charlson, il diabete, malattie cardiache e renali croniche presentavano $d > 0,10$ tra i cicli influenzali dei "vaccinati" e dei "non vaccinati". I risultati delle analisi del PS-matched 1:1 sono state simili alle analisi del PS aggiustato, ad eccezione della mancanza di effetto protettivo statisticamente significativo sulla malattia influenzale durante i periodi influenzali attivi. Nei periodi pre- e post- influenzali

attivi sono state evidenziate associazioni negative tra il vaccinazione e tutte le cause di morte in entrambi i periodi e tra la vaccinazione e l'ospedalizzazione per polmonite e per esacerbazioni di BPCO nei periodi post- influenza attiva.

Il vaccino antinfluenzale inattivato ha ridotto l'ospedalizzazione per polmonite, esacerbazioni da BPCO, tutte le cause di morte e decesso polmonite-correlato in soggetti con artrite reumatoide, quando dai cicli influenzali sono stati esclusi i soggetti con età superiore a 65 anni o in trattamento unico con sulfosalazina . Il vaccino antinfluenzale inattivato riduce il rischio di ospedalizzazione per polmonite e di decesso in cicli influenzali in soggetti in cotrattamento con corticosteroidi. Inoltre, negli stessi soggetti è stata evidenziata una riduzione nell'ospedalizzazione per le esacerbazioni da BPCO.

In conclusione, il vaccino antinfluenzale inattivato previene la severità respiratorie e la mortalità in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni. Pertanto, i pazienti affetti da malattie reumatiche autoimmuni dovrebbero essere informati dei benefici della vaccinazione e del vaccino antinfluenzale inattivato offerto loro annualmente.

Riferimento bibliografico: Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, Mallen CD, Zhang W, Doherty M, Nguyen-Van-Tam JS, Abhishek A. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in autoimmune rheumatic diseases treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 11.

Conflitti d'interesse: Mallen CD, Nguyen-Van-Tam JS, Zhang W, Abhishek A, Doherty M e Myles PR dichiarano di avere conflitti di interesse.

Parole chiave: vaccino antinfluenzale, malattie antireumatiche autoimmuni, DMARD, infezioni, BPCO.

Piante medicinali per il trattamento della tossicità epatica indotta da paracetamolo

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Il paracetamolo (PAM) è un farmaco comunemente impiegato - da solo o in associazione - come analgesico e antipiretico. Sebbene alle dosi consigliate sia considerato un farmaco sicuro, è altrettanto noto che un'overdose sia associata a tossicità epatica.

La maggior parte di PAM viene metabolizzato per coniugazione con acido glucuronico ed escreto attraverso i reni, ma una quota minore è substrato degli enzimi del citocromo P450 e viene convertita nel metabolita N-acetil p-benzochinone immina (NAPQI). Dunque, a dosi terapeutiche di PAM, NAPQI viene prontamente detossificato ad opera delle riserve endogene di glutatione e quindi escreto attraverso le feci, al contrario in condizioni di overdose, il metabolita NAPQI satura le riserve di glutatione, formando degli addotti con gruppi tiolici delle proteine.

In verità la presenza di addotti tra proteine e NAPQI è stata osservata anche a dosi terapeutiche e in assenza di tossicità epatica, e recentemente è stato suggerito che alla base della tossicità cellulare possa esserci un danno a livello mitocondriale. A questo proposito, è stato dimostrato che il pathway a valle di JNK (c-Janus-N-terminal kinase) viene attivato in conseguenza al trattamento con NAPQI ed è associato a disfunzione mitocondriale correlata ad incremento dello stress ossidativo. Infatti la fosforilazione di JNK innesca la traslocazione a livello mitocondriale di Bax e dunque la formazione del poro di transizione di permeabilità mitocondriale, con conseguente depolarizzazione mitocondriale e suo collasso. Accanto a questo, risulta coinvolto anche il signaling pathway a valle di Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), come dimostrato dal trattamento con NAPQI. Nrf-2 infatti rappresenta un sistema di difesa che la cellula attiva in risposta allo stress ossidativo e che potrebbe essere stimolato preventivamente allo scopo di contenere l'entità della tossicità epatica.

Attualmente il principale approccio terapeutico è rappresentato dal trattamento con N-acetil cisteina, nell'ottica di compensare la deplezione di glutatione e fornire gruppi cisteinici utili per la detossificazione. Comunque il danno epatico progredisce rapidamente e l'intervento con N-acetil cisteina non è sempre soddisfacente, tanto da richiedere in certi casi il trapianto di fegato; pertanto nuovi interventi terapeutici efficaci in queste condizioni sono auspicati. Le più recenti alternative sono indirizzate a contenere lo stress ossidativo mitocondriale o inibire il

citocromo P450, così da rallentare la formazione di NAPQI; in quest'ottica sono disponibili evidenze di efficacia di un buon numero di estratti vegetali.

In questo elenco rientra *Adansonia digitata*, comunemente nota con il nome di baobab, che attraverso un effetto scavenger riduce la perossidazione lipidica e limita il danno epatico associato a trattamento con PAM, analogo meccanismo d'azione ha dimostrato possedere *Glossocardia bidens*, che probabilmente per l'elevata quantità di composti fenolici contribuisce ad aumentare i livelli di glutatione e quindi rafforzare le difese antiossidanti. Un estratto glicolico di *Baccharis dracunculifolia*, ricco di flavonoidi e composti fenolici, tra cui acido caffeico e cinnamico, ha mostrato effetti protettivi epatici in un modello di tossicità da overdose di PAM, svolto almeno in parte attraverso una riduzione del danno ossidativo mitocondriale.

Riduzione delle specie reattive dell'ossigeno sono state osservate anche in modelli cellulari di tossicità indotta da PAM in seguito a trattamento con *Brassica juncea* e *Angelica Keiskei*. *Alnus japonica*, pianta conosciuta per gli effetti anti-tumorali e protettivi nei confronti di epatiti, ha dimostrato effetti benefici anche in caso di epatotossicità da PAM. Inoltre *Arctium lappa*, una pianta originaria dell'Arabia Saudita, è stata associata a parziale recupero della funzione epatica dopo 30 giorni di trattamento.

Gli studi eseguiti su *Artemisia scoparia*, *Centaurium erythraea*, *Cyperus scariosus*, *Paeonia x suffruticosa*, *Prosopis farcta*, *Punica granatum* e *Zingiber officinale* evidenziano - in modelli preclinici - effetti protettivi attraverso la riduzione dei livelli serici di ALT e AST. In particolare con *Artemisia scoparia* e *Citrus aurantium* è stata osservata anche una riduzione significativa della mortalità.

Infine molto promettenti sono *Genista quadriflora*, *Hovenia dulcis*, *Hydrastis canadensis*, *Phyllanthus urinaria* e *Schisandra sphenanthera*, il cui effetto epatoprotettivo è imputato alla inibizione degli enzimi del citocromo P450 e quindi alla loro capacità di ridurre la produzione dei metaboliti potenzialmente tossici. Anche *Camellia sinensis* contiene metaboliti secondari capaci di ridurre l'espressione degli enzimi del citocromo P450, ma recentemente è stato osservato che un suo costituente attivo, acido clorogenico, può attivare Nrf2.

In conclusione, diversi estratti vegetali stanno emergendo per il trattamento delle intossicazioni da PAM, tuttavia al momento le conoscenze circa il meccanismo d'azione ed il contributo dei vari costituenti dell'estratto sono molto scarse e si fondano quasi esclusivamente su studi in vitro ed in vivo.

Appare dunque prematuro suggerire alternative al trattamento con N-acetil cisteina, anche alla luce della mancanza di un adeguato profilo di tollerabilità e sicurezza per la stragrande maggioranza di queste piante medicinali.

Parole chiave: piante medicinali, tossicità epatica, overdose di paracetamolo, N-acetil p-benzochinone immina.

Autori: Ling Chang, Dongwei Xu, Jianjun Zhu, Guangbo Ge, Xiaoni Kong, and Ying Zhou. *Herbal Therapy for the Treatment of Acetaminophen-Associated Liver Injury: Recent Advances and Future Perspectives.* *Front Pharmacol.* 2020; 11: 313. doi: 10.3389/fphar.2020.00313.

Eventi avversi cutanei da farmaci potenzialmente utilizzabili per il trattamento della malattia COVID19

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'approccio terapeutico per la Covid-19, ovvero la malattia che si sviluppa in seguito all'infezione da Sars-Cov-2, per il momento si avvale di farmaci di uso consolidato per altre patologie, ma che potenzialmente potrebbero essere efficaci o per il trattamento della sintomatologia o per ridurre l'infezione.

In tale contesto il presente studio si pone come obiettivo quello di descrivere gli eventi avversi cutanei associati all'uso dei farmaci che si stanno utilizzando per il trattamento della Covid-19.

Nell'ambito dei farmaci antimalarici, l'idrossiclorochina ha dimostrato (sulla base di uno studio in vitro ed un trial di piccole dimensioni e non controllato) di possedere un'attività antivirale nei confronti del Sars-Cov-2. Inoltre, è stato condotto uno studio clinico, anche in questo caso di piccole dimensioni, non randomizzato in assenza di controllo, su pazienti francesi Covid-19 i cui risultati suggerirebbero dei benefici associati all'uso dell'antimalarico. Al contrario, i risultati di due studi clinici, uno Cinese e l'altro Americano, entrambi tuttavia sottodimensionati e caratterizzati da altre problematiche metodologiche, non hanno rilevato una differenza a favore dell'idrossiclorochina in termini di guarigioni. Relativamente alle reazioni avverse di tipo cutaneo, gli antimalarici possono determinare l'insorgenza di esantemi generalizzati pustolosi, orticaria, prurito, pelle secca, rash, peggioramento di psoriasi, lesioni esfoliative, sindromi simili alla Steve-Johnson, depigmentazione mucocutanea, alopecia e decolorazione dei capelli. Inoltre, in pazienti Covid-19, in trattamento con antimalarici, le reazioni cutanee osservate sono orticaria e vesciche.

L'azitromicina è un antibiotico che vanta proprietà immunomodulanti ed antinfiammatorie ed, inoltre, rappresenta una valida alternativa terapeutica per il trattamento di diversi disordini cutanei, quali la rosacea, psoriasi, e sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite). La combinazione azitromicina e idrossiclorochina ha preliminarmente mostrato risultati positivi in pazienti Covid-19 che, tuttavia, devono essere ancora confermati. In termini di tossicità cutanea, l'azitromicina può determinare anche gravi reazioni, talora accompagnate anche da febbre, quali angioedema, bruciore agli occhi, dolorabilità cutanea, rash cutaneo generalizzato, vesciche, desquamazione, eruzione pustolosa, anafilassi, sindrome di DRESS, vasculite cutanea leucocitoclastica ed eruzioni fisse da farmaco. Queste eruzioni possono manifestarsi anche nelle infezioni da Sars-Cov-2.

La colchicina è stata utilizzata per il trattamento di diverse malattie mucocutanee, alcune delle quali piuttosto rare come la malattia di Behçet, l'epidermolisi bollosa acquisita, aftosi orale ricorrente, vasculite cutanea, orticaria cronica e la sindrome di Sweet grazie alle sue proprietà immunomodulanti e anti-neutrofiliche. Nell'ultimo trial, Colcorona (colchicina covid-19 trial), la colchicina si sta utilizzando per ridurre l'alterato stato infiammatorio causato dall'infezione da Sars-cov-2 e che può, in taluni casi, portare alla compromissione di vari organi fino all'exitus dei pazienti. Nel contesto di tale emergenza sanitaria, la colchicina sarà dunque utilizzata come un farmaco antinfiammatorio in grado di contenere la tempesta citochinica che caratterizza i pazienti Covid-19. La tossicità cutanea da colchicina è caratterizzata da rash diffuso morbilliforme violaceo, eruzioni lichenoidi, reazioni simil necrolisi epidermica tossica, eritema bolloso e lesioni simil eritema nodoso.

Remdesivir, è un antivirale in grado di bloccare l'RNA polimerasi virale. Tale farmaco, somministrato per via parenterale, è stato utilizzato in centinaia di pazienti cinesi, americani ed europei con Covid-19. La reazione cutanea ad oggi più frequentemente osservata è il rash. Oseltamivir, favipiravir e umifenovir sono farmaci approvati per il trattamento dei virus influenzali pandemici A e B. Oseltamivir inibisce la neuroamidasi virale e blocca il rilascio di particelle virali dalla cellula ospite riducendo, in tal modo, la diffusione a livello del sistema polmonare. Al momento oseltamivir è oggetto di diversi studi clinici in combinazione con cloroquina e favipiravir per il trattamento della Covid-19. Favipiravir, a tal proposito, agisce come un analogo nucleosidico. Oseltamivir può causare sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, angioedema o reazioni cutanee idiosincrasiche. Umifenovir è in grado di inibire la fusione del capsido virale con la proteina S/ACE2 della cellula ospite. Umifenovir è approvato in Russia e in Cina per il trattamento dell'influenza e, al momento è oggetto di un trial randomizzato e controllato condotto in soggetti con Covid-19. Ad oggi, non vi sono segnalazioni di reazioni avverse cutanee. La ribavirina è un altro farmaco antivirale già utilizzato contro il virus influenzale A e B e quello parainfluenzale di tipo 1. Ribavirina in combinazione con telbivudina, vitamina B12 e nicotamide è stato proposto come potenziale trattamento della Covid-19. A livello cutaneo, la ribavirina può determinare eruzioni acneiche, alopecia, sclerodermia localizzata, lesioni maculopapulari eczematose, cute secca, prurito e rash. Anche l'interferone è un agente antivirale in grado di inibire la replicazione virale. Al momento è in corso uno studio volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'interferone- α in combinazione con la ribavirina. L'interferone può determinare l'insorgenza di reazioni cutanee al sito di infusione, psoriasi, reazioni eczematose, alopecia, sarcoidosi, lupus, lesioni vasculitiche e lichenoidi con un'incidenza compresa tra il 13% e il 23%. Lopinavir e Ritonavir sono farmaci

già autorizzati per l'HIV e proposti per il trattamento dell'infezione da Sars-Cov-2 sulla base della loro capacità di bloccare la serin proteasi. Ad oggi, evidenze scientifiche, se pur provenienti da case report o studi osservazionali, suggeriscono un limitato effetto antivirale nei confronti del nuovo coronavirus; anche per questi farmaci sono in corso dei trial randomizzati per verificarne la reale efficacia. Anche per darunavir, un altro agente antiretrovirale, vi sono evidenze che suggerirebbero un'attività nei confronti del Sars-Cov-2 anche se sulla base di studi in vitro. Comunque, agenti antiretrovirali possono determinare l'insorgenza di reazioni avverse cutanee, quali eruzioni maculopapulari, eritrodermia, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica, reazioni al sito di iniezione, cisti, noduli, indurimento, lipodistrofia, eritema annulare, fotosensibilità, iperpigmentazione, prurito, alopecia, paronichia e orticaria. La nitazoxanide è un derivato nitroiazolide utilizzato nella terapia antiparassitaria di criptosporidiosi e giardiasi, ma attivo anche contro il *Clostridium difficile*. Anche per questa molecola, studi in vitro suggerirebbero un'attività immunomodulante anti Covid-19. In questo caso, perdita di capelli, prurito e reazioni allergiche cutanee, come orticaria, rash, cute arrossata, sono le reazioni avverse cutanee più osservate. Il Camostat mesilato è un altro farmaco che potenzialmente potrebbe agire efficacemente contro l'infezione da sars-Cov-2 essendo un inibitore delle proteasi. Camostat è approvato in Giappone per il trattamento della pancreatite. Rash, prurito, colorazione gialla della pelle o della congiuntiva e porpora sono gli eventi avversi cutanei che si possono osservare a seguito dell'impiego di camostat mesilato. Il dornase alfa è una soluzione altamente purificata di desossiribonucleasi I umana ricombinante (rhDNase), un enzima in grado di idrolizzare il DNA presente nell'espettorato e nel muco delle vie aeree. Ad esso non sono associate reazioni avverse cutanee gravi e al momento sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia in soggetti con Covid-19.

I corticosteroidi mediano attività antinfiammatoria e, pertanto, sono utilizzati per il trattamento dei sintomi respiratori da infezione da Sars-Cov-2. Sono impiegati a basso dosaggio (metilprednisolone alla dose di 1-2 mg/Kg/die) e per brevi periodi di trattamento (3-5 giorni). I corticosteroidi possono indurre reazioni cutanee quali prurito, bruciore, follicolite, cute secca, eruzioni acneiforme, atrofia cutanea, telangiectasia, eritema, edema, fissurazioni, orticaria, acne, lesioni papulopustolose, irsutismo e strie.

L'uso di modelli che sfruttano l'intelligenza artificiale ha portato all'identificazione farmaci, come il baricitinib, che sono in grado di bloccare la janus chinasi a livello dei pneumociti nell'infezione da Sars-Cov-2. L'inibizione di JAK potrebbe, inoltre, contenere il processo infiammatorio. Baricitinib può determinare reazioni come eruzioni simil-pustolose, rash, infezioni da herpes simplex e zoster, melanoma, orticaria e angioedema. Come accennato prima, l'infezione da Sars-Cov-2 determina in fase avanzata una risposta infiammatoria incontrollata sostenuta da una tempesta citochinica; tale condizione determina una iperattivazione delle cellule T effettrici e la produzione di citochine proinfiammatorie che, a loro volta, si rendono responsabili della sindrome da distress respiratorio associato a iperpermeabilità vascolare e coagulazione intravascolare disseminata (CID). Tocilizumab, è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore della interleuchina-6 (IL-6) in grado di bloccare la tempesta citochinica. Infezioni cutanee, prurito, reazioni di ipersensibilità e dermatite psoriasiforme sono gli eventi avversi cutanei associati all'utilizzo di tocilizumab. Anakinra, invece, è un farmaco immunosoppressore che agisce bloccando un'altra citochina proinfiammatoria, la IL-1. Anakinra può determinare l'insorgenza di reazioni cutanee al sito di iniezione e cellulite. Nei pazienti con Covid-19 sono stati riscontrati elevati livelli del fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e sulla base di tale osservazione anche l'adalimumab è stato proposto come potenziale trattamento. Con gli altri inibitori del TNF- α , l'adalimumab condivide una tossicità cutanea caratterizzata da reazioni in sede di infusione, sindromi simil lupus, vasculiti cutanee, infezioni, reazioni eczematose, eruzioni lichenoidi e granulomatose, psoriasi, linfomi o melanomi. Anche la somministrazione di immunoglobuline da plasma di pazienti guariti dall'infezione da Sars-Cov-2 rappresenta un trattamento in corso di valutazione. Tale trattamento può indurre reazioni anafilattiche, rash, orticaria, petecchie, eritema multiforme e alopecia. Infine, l'inibizione del signaling CD200-CD200R1 e del checkpoint PD1 sono altri meccanismi proposti per il trattamento della Covid-19, pertanto anche alcuni inibitori dei checkpoint immunitari sono oggetto di studi clinici. Tali farmaci possono determinare rash, alopecia, xerosi, prurito, orticaria, fotosensibilità, iperidrosi, vitiligine, esfoliazione cutanea, modifica del colore dei capelli, lesioni simil granuloma piogenico, dermatite e pannicolite granulomatosa.

Riferimento bibliografico: Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Cutaneous Side-Effects of the Potential Covid-19 Drugs. *Dermatol Ther.* 2020 May 1:e13476. doi: 10.1111/dth.13476..

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere alcun tipo di conflitto di interesse.

Parole chiave: COVID-19, dermatologia, pelle, effetti avversi

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311. sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
