

22.Ottobre

L'insorgenza dei primi sintomi e la necessità di cure critiche: una finestra terapeutica unica

L'uomo saggio previene
Friedrich Schiller

Comprendere la storia naturale e la patogenesi del COVID-19 a livello cellulare e immunologico può fornire indizi preziosi su diversi interventi terapeutici nelle diverse fasi della progressione della malattia. Tali interventi potrebbero ridurre il numero di pazienti che progrediscono verso un COVID grave che richiedono cure intensive e ventilazione meccanica, oltre a ridurre il numero di individui che presentano una funzione polmonare compromessa a lungo termine.

Una revisione di *107 pazienti* con COVID-19 ha indicato come il periodo che va da **7 a 13** giorni dopo l'insorgenza della malattia è una fase cruciale dell'infezione.

Numerose osservazioni hanno indicato come nei pazienti che hanno sviluppato una malattia grave, il *tempo mediano* di insorgenza della dispnea era di **5-8** giorni, per l'ARDS di **8-12** giorni e il tempo mediano al ricovero in terapia intensiva era di **10-12** giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.

Pertanto l'intervallo temporale tra l'insorgenza dei sintomi e la necessità di cure critiche può rappresentare **una finestra terapeutica unica** in cui contrastare la progressione del COVID-19.

In questa sezione ho sintetizzato gli attuali approcci più seguiti riportando le references di lavori consultabili in rete

Terapie combinate

Da Dong Y: Nei database *Medline, Embase e WHO COVID-19* sono stati sistematicamente cercati gli studi (clinici, case report, studi osservazionali e revisioni sistematiche in lingua inglese) che riportavano gli effetti terapeutici di trattamenti clinici. Sono stati identificati **1416 studi** e **40** studi sono stati revisionati. Le terapie incluse sono: *remdesivir, plasma convalescente, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, interferone, corticosteroidi, inibitori della tempesta di citochine e anticorpi monoclonali*.

Remdesivir, plasma convalescente e interferone sembrano fornire alcuni benefici clinici come tempi di recupero più rapidi e mortalità ridotta, ma questi effetti non sono clinicamente significativi. *Alcuni corticosteroidi* sono efficaci nel ridurre la mortalità nei pazienti affetti da COVID-19 gravi. *L'idrossiclorochina* non apporta alcun beneficio e anche le terapie come gli inibitori della tempesta di citochine e gli anticorpi monoclonali non sono efficaci e richiedono ulteriori indagini. **In conclusione:** al momento non esiste una singola terapia efficace contro il COVID-19. Tuttavia, una combinazione di terapie somministrate in diverse fasi dell'infezione può fornire qualche beneficio.

Dong Y et al.

Current COVID-19 treatments: Rapid review of the literature.

J Glob Health. 2021 Apr 24;11:10003.

Corticosteroidi

L'immunità dell'ospite è necessaria per eliminare SARS-CoV-2 e l'incapacità di eliminare il virus a causa di fattori dell'ospite o dell'agente patogeno rende le persone infette a rischio di scarsi risultati. Le stime di coloro che sono in grado di eliminare il virus con COVID-19 asintomatico o paucisintomatico rimangono poco chiare e dipendono da test diffusi. Tuttavia, stanno emergendo prove che nei casi gravi si verificano meccanismi patologici di **iperinfiammazione e coagulopatia**, supportate dai risultati dello **studio RECOVERY** che dimostra una riduzione della mortalità con

desametasone in COVID-19 avanzato. Tuttavia non è chiaro se i percorsi patogeni descritti siano secondari a un'incapacità di eliminare il virus a causa di risposte *immunitarie disadattive* o se si tratta di malattie sequenziali che definiscono COVID-19. Comprendere i meccanismi fisiopatologici alla base di queste "cascate" è essenziale per formulare approcci terapeutici razionali oltre all'uso del desametasone. Sono in fase di valutazione anche farmaci antinfiammatori più mirati, tra cui **IFN β** , **mavrilimumab** (un anticorpo monoclonale diretto verso GM-CSF).

Jensen Mpet al.

Beyond dexamethasone, emerging immuno-thrombotic therapies for COVID-19.

Br J Clin Pharmacol. 2021 Mar;87(3):845-857.

Oxygen Scavenger

Per determinare se le specie reattive dell'ossigeno prodotte dalle risposte infiammatorie dell'ospite svolgono un ruolo centrale nel promuovere la gravità della patologia polmonare, sono stati trattati topi infetti da virus dell'influenza del 1918 con il mimetico catalasi/superossido dismutasi catalitico, *complesso salen-manganese EUK-207* a partire da 3 giorni dopo l'infezione. Il trattamento post-esposizione di topi infettati con una dose letale del virus dell'influenza del 1918 con EUK-207 ha determinato un aumento significativo della sopravvivenza e una riduzione della patologia polmonare senza una riduzione dei titoli virali. Gli studi *in vitro* hanno anche mostrato che il *trattamento con EUK-207* non ha influenzato la replicazione virale dell'influenza del 1918. L'analisi immunoistochimica ha mostrato una riduzione nella rilevazione del marcatore di apoptosi scisso caspasi-3 e del marcatore di stress ossidativo **8-oxo-2'-deossiguanosina** nei polmoni degli animali trattati con **EUK-207** rispetto ai controlli del veicolo. Il sequenziamento ad alto rendimento e l'analisi dei microarray di espressione dell'RNA hanno rivelato che il trattamento *ha determinato una diminuzione dell'espressione dei geni di risposta infiammatoria e un aumento delle risposte metaboliche e di riparazione del polmone.*

Insieme a scavenger (d es. N-acetilcisteina). Gli scavenger di ROS hanno mostrato in alcune forme influenzali che presentano alcune somiglianze cliniche e patologiche con il COVID-19.

Kash JC et al. **Treatment with the reactive oxygen species scavenger EUK-207 reduces lung damage and increases survival during 1918 influenza virus infection in mice.** *Free Radic Biol Med. 2014 Feb;67:235-47.*

IL6 Tocilizumab

I dati attuali suggeriscono un ruolo importante della *via dell'interleuchina-6 (IL-6)* nella "tempesta da rilascio di citochine" correlata al coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave nei pazienti gravemente malati di coronavirus 2019 (COVID-19) L'inibizione della via dell'IL-6 con **tocilizumab** è stata impiegata con successo in alcuni di questi pazienti.

Antwi-Amoabeng D: Una ricerca sistematica su *PubMed, Embase e Medline* dal 22 aprile 2020 e di nuovo il 27 aprile 2020 utilizzando i seguenti termini di ricerca da soli o in combinazione: "COVID-19", "coronavirus", "SARS-CoV-2"., "COVID", "anticorpi anti-recettore dell'interleuchina-6", "anti-IL-6", "tocilizumab", "sarilumab", "siltuximab". Sono stati inclusi i risultati che riportavano i dati dei singoli pazienti.

Sono stati ricavati i dati a livello individuale sulle caratteristiche di base, i risultati di laboratorio e gli esiti clinici. L'endpoint primario era la mortalità intraospedaliera. Gli endpoint secondari includevano complicanze ospedaliere, tassi di recupero,

Numerose evidenze confermano che il COVID-19 grave provoca una tempesta di rilascio di citochine ed è associato a esiti clinici peggiori e IL-6 svolge un ruolo importante. *È suggestivo che l'anti-IL-6 determini un miglioramento di questo stato iperinfiammatorio.* È importante una revisione sistematica dei dati dei singoli pazienti per riassumere le caratteristiche di base e gli esiti

clinici dei pazienti COVID-19 che hanno ricevuto **tocilizumab**. Trecentocinquantadue “record” sono stati identificati attraverso una ricerca sistematica, di cui 10 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione. È stato inoltre aggiunto un unico studio attualmente in fase di revisione.

Nella revisione sono stati inclusi undici studi osservazionali che comprendevano 29 pazienti. C'erano **più maschi** (24 [82,8%]) e **l'ipertensione** era la comorbidità più comune (16 [48,3%]). In una media di 5,4 giorni di degenza, l'endpoint primario si è verificato in 6 (20,7%) pazienti.

Tra i pazienti sopravvissuti, circa il **10%** aveva peggiorato la malattia e il **17%** era guarito. La complicanza più comune era la sindrome da distress respiratorio acuto (8 [27,6%]). Il livello di **IL-6** era significativamente più alto dopo l'inizio di **tocilizumab** con una mediana (intervallo interquartile) di 376,6 (148-900,6) pg/mL rispetto al basale di 71,1 (31,9-122,8) pg/mL (P = 0,002). I livelli medi (deviazione standard) di **proteina C-reattiva (CRP)** erano significativamente ridotti dopo il trattamento di 24,6 (26,9) mg/L rispetto al basale 140,4 (77) mg/L (P <0,0001). I dati demografici di base non erano significativamente differenti tra sopravvissuti e non sopravvissuti in base al test di Fisher.

Nei pazienti COVID-19 trattati con tocilizumab, i livelli di IL-6 sono significativamente elevati, che supportano la tempesta di citochine. Dopo l'inizio di tocilizumab, c'è un aumento dei livelli di IL-6 e i livelli di CRP diminuiscono drasticamente, suggerendo un miglioramento in questo stato iperinflammatorio.

È importante discutere su una revisione sistematica dei dati dei singoli pazienti per riassumere le caratteristiche di base e gli esiti clinici dei pazienti COVID-19 che hanno ricevuto tocilizumab.

[-Antwi-Amoabeng D et al. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. J Med Virol. 2020 Nov;92\(11\):2516-2522.](#)

Inoltre alcuni studi clinici hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre la mortalità.

[-WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies \(REACT\) Working Group Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021 Aug 10;326\(6\):499-518.](#)

In questa meta-analisi prospettica di studi clinici su pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19, la somministrazione di antagonisti dell'IL-6, rispetto alle cure abituali o al placebo, è stata associata a una mortalità "per tutte le cause" **28 giorni inferiore.**

Surfattante

Alcuni studi hanno riferito che agire sulla carenza di surfattante può migliorare la funzione respiratoria nei pazienti COVID-19.

[-Mirastschijski U et al. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia. Front Med \(Lausanne\). 2020 May 22;7:254.](#)

[-Piva S et al. Surfactant therapy for COVID-19 related ARDS: a retrospective case-control pilot study. Respir Res. 2021 Jan 18;22\(1\):20.](#)

La somministrazione di surfattante tramite broncoscopia alla dose di **720 mg** in soluzione salina normale da 150 ml è fattibile e sicura per i pazienti con ARDS COVID-19. La somministrazione del surfattante non ha causato scompenso acuto, può ridurre la mortalità e la durata della ventilazione meccanica nei pazienti con ARDS COVID-19. Questo studio incoraggia studi clinici

randomizzati che valutino l'efficacia di un meticoloso lavaggio sub-bronchiale con tensioattivo come trattamento per i pazienti con COVID-19 ARDS.

Cellule staminali mesenchimali

Il bersaglio primario del virus SARS-CoV-2 sono i polmoni umani "governati" dal recettore ACE-2 delle cellule epiteliali di tipo II/cellule endoteliali, che promuovono la modulazione della risposta immunitaria delle cellule ospiti generando tempesta di citochine, infiammazione, polmonite grave sintomi e complicazioni secondarie come la sindrome da distress respiratorio acuto.

Le cellule staminali mesenchimali possiedono auto-rinnovamento, differenziazione, homing, immunomodulazione e impenetrabili al coronavirus in virtù dell'assenza di recettori ACE-2, indicando così che le MSC potrebbero essere utilizzate come approccio migliorativo per COVID-19.

Le MSC hanno dimostrato di combattere la malattia attraverso vari percorsi come la riparazione delle cellule epiteliali ed endoteliali polmonari, la riduzione della risposta iperimmune, il mantenimento del sistema renina-angiotensina.

Sebbene gli approcci terapeutici basati sulle MSC per COVID-19 siano ancora allo studio con dati limitati, sono stati avviati molti studi clinici sull'uomo per le MSC per esplorare il loro potenziale per il trattamento di COVID-19.

Le MSC modulano la risposta immunitaria, possono riparare i polmoni dall'impatto del virus e vari aspetti delle MSC come fonte di rimedio per COVID-19,

Alcuni studi clinici hanno mostrato una riduzione della mortalità nei pazienti con ARDS indotta dal virus dell'influenza A/H7N9 trattati con MSC trapiantate e gli studi in corso stanno attualmente studiando terapie con cellule staminali per il trattamento di pazienti COVID-19

-Li Z et al. [Stem cell therapy for COVID-19, ARDS and pulmonary fibrosis. Cell Prolif. 2020 Dec;53\(12\):e12939.](#)

-Yadav P et al. [Mesenchymal stem cell immunomodulation and regeneration therapeutics as an ameliorative approach for COVID-19 pandemics. Life Sci. 2020 Dec 15;263:118588.](#)

Risoluzione Fibrosi polmonare secondaria

Un aspetto critico è la risoluzione della fibrosi polmonare secondaria nei pazienti COVID-19 sopravvissuti.

Infatti, sia le infezioni da SARS-CoV-1 che quelle da MERS-CoV sono state associate a malattia polmonare fibrotica a lungo termine. Sono attualmente in corso studi clinici mirati specificamente alla fibrosi utilizzando pirfenidone ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04282902](#), [NCT04607928](#), [NCT04653831](#)) e LYT-100 (deupirfenidone) ([NCT04652518](#)).

La fibrosi polmonare può svilupparsi in un numero considerevole di pazienti che si sono ripresi dal coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale (MERS-CoV). Un numero significativamente maggiore di giorni di ricovero in terapia intensiva, età avanzata, punteggi radiografici del torace più elevati, modelli di deterioramento radiografico del torace e alti livelli di *lattato deidrogenasi* sono stati osservati nei pazienti con fibrosi polmonare nelle radiografie del torace di follow-up dopo il recupero da MERS-CoV.

-Das KM et al. [Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. Indian J Radiol Imaging. 2017 Jul-Sep;27\(3\):342-349.](#)

Terapie fibrinolitiche

La **coagulopatia trombotica** è presente in quasi tre quarti dei pazienti con COVID-19 ricoverati nell'unità di terapia intensiva e sia il quadro clinico che i risultati patologici sono coerenti con i **fenomeni occlusivi microvascolari** che contribuiscono in modo importante alla loro forma unica di insufficienza respiratoria.

Paradossalmente nessuno, o quasi, fino ad oggi si è concentrato sul trattamento della **coagulopatia trombotica** sottostante nel tentativo di migliorare l'insufficienza respiratoria nel COVID-19. Ci sono dati sugli animali e un precedente studio sull'uomo che dimostrano un vantaggio di sopravvivenza con la terapia fibrinolitica per il trattamento della sindrome da distress respiratorio acuto.

Asakura H ha esaminato la letteratura esistente ed emergente sulla relazione tra coagulopatia trombotica e insufficienza polmonare nel contesto di COVID-19 e discute il razionale scientifico per considerare di prendere di mira i sistemi di coagulazione e fibrinolitici per migliorare la funzione polmonare in questi pazienti.

E' importante sottolineare come le proprietà antiossidanti e antinfiammatorie del *pirfenidone* possono anche colpire il danno mediato dai ROS e dal DNA alle popolazioni di cellule epiteliali ed endoteliali.

Anche altre terapie fibrinolitiche per via inalatoria o endovenosa per la fibrosi alveolare e le coagulopatie correlate a COVID-19 hanno ricevuto notevole attenzione (p. es., tPA). Il targeting terapeutico di PAI-1 utilizzando il composto inibitorio **TM5614** è attualmente in fase di sperimentazione in pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave per il trattamento di complicanze sia fibrotiche che trombotiche ([Identificatore ClinicalTrials.gov: NCT04634799](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04634799)).

-Asakura H et al. **Perspective on fibrinolytic therapy in COVID-19: the potential of inhalation therapy against suppressed-fibrinolytic-type DIC.** *J Intensive Care.* 2020 Sep 18;8:71.

-Barrett CD et al. **Fibrinolytic therapy for refractory COVID-19 acute respiratory distress syndrome: Scientific rationale and review.** *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Jun 12;4(4):524-531.

Terapie anti trombotiche

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è associata a una **significativa ipercoagulabilità**. Tuttavia, nonostante la profilassi anticoagulante, i pazienti critici con questa condizione sviluppano trombosi.

Le references riportate considerano i polmoni come epicentro dei problemi emostatici, ed avanzano una proposta per la stadiazione della coagulopatia COVID-19 basata sui marcatori diagnostici disponibili e suggerendo di considerare le opzioni di trattamento attuali e future basate su queste diverse fasi.

Gli sforzi si sono concentrati anche sull'uso di *terapie antitrombotiche* come l'eparina e le eparine a basso peso molecolare nel COVID-19, sebbene una comprensione incompleta dei fattori di rischio trombogenico e le segnalazioni di aumento dell'emorragia polmonare in alcuni pazienti COVID-19 abbiano complicato la creazione di un'anticoagulazione ottimale trattamenti per COVID-19.

Elevate concentrazioni di fattore tissutale plasmatico e D-dimero osservate in questi pazienti COVID-19 suggeriscono inoltre che questi mediatori possono essere utili indicatori di disfunzione

endoteliale in corso e ipercoagulabilità e giustificano ulteriori indagini sul fattore tissutale come possibile bersaglio terapeutico ([Identificatore ClinicalTrials.gov: NCT04655586](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04655586)).

-Al-Samkari H et al. **COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection.** *Blood.* 2020 Jul 23;136(4):489-500.

-Musoke N et al. **Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19.** *Thromb Res.* 2020 Dec;196:227-230.

-Thachil J et al. **A proposal for staging COVID-19 coagulopathy.** *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Jul 6;4(5):731-736.

Anti cell antiging

La *fibrosi polmonare idiopatica (IPF)* è una malattia polmonare devastante con prognosi infausta e opzioni terapeutiche limitate. L'incidenza dell'IPF aumenta con l'età e meccanismi correlati all'invecchiamento come la senescenza cellulare sono stati proposti come fattori patogeni.

L'*epitelio alveolare* polmonare rappresenta un importante sito di danno tissutale nell'IPF e la senescenza di questa popolazione cellulare è probabilmente dannosa per la riparazione polmonare.

Tuttavia, i *potenziali meccanismi patogenetici della senescenza* delle cellule epiteliali alveolari e l'impatto dei farmaci senolitici sulle cellule polmonari senescenti e sulla fibrosi rimangono sconosciuti.

I lavori riportati dimostrano che le cellule epiteliali polmonari mostrano un aumento di *P16* e *P21* espressione e attività senescenza associata β -galattosidasi in experimental e umano tessuti fibrosi polmonare e cells.

Le cellule alveolari di secondo tipo esprimono un fenotipo senescente *in vitro* valutato attraverso PCR quantitativa, spettrometria di massa ed ELISA.

.Questi dati indicano che la senescenza delle cellule epiteliali alveolari contribuisce allo sviluppo della fibrosi polmonare e che i farmaci senolitici possono essere una valida opzione terapeutica per l'IPF.

I potenziali approcci terapeutici mirati senescenza cellulare per migliorare la funzione delle cellule epiteliali e endoteliali includono l'uso di nuovi composti senolytic, come **ABT-263 (Navitodax)**, che promuovono la clearance di cellule senescenti inibendo percorsi pro-sopravvivenza.

-Justice JN et al. **Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study.** *EBioMedicine.* 2019 Feb;40:554-563..

-Lehmann M et al. **Senolytic drugs target alveolar epithelial cell function and attenuate experimental lung fibrosis ex vivo.** *Eur Respir J.* 2017 Aug 3;50(2):1602367.

SASP

La manipolazione di componenti specifici del SASP rappresenta un'altra potenziale strategia terapeutica per contrastare la senescenza cellulare

[Paez-Ribes M et al. Targeting senescent cells in translational medicine. *EMBO Mol Med.* 2019 Dec;11\(12\):e10234.](#)

In conclusione:

I dati qui riportati evidenziano i principali collegamenti scientifici tra questi processi e le comorbilità comuni tra cui età, diabete e obesità che possono aiutare a definire importanti determinanti della gravità e della guarigione della malattia. Una comprensione più completa dell'interazione specifica tra queste risposte polmonari e i fattori di rischio guidati dalla senescenza cellulare può rivelarsi fondamentale nello sviluppo di marcatori di malattia rilevanti e di terapie urgenti.