

# TERAPIA DOMICILIARE FARMACOLOGICA DEL PAZIENTE SINTOMATICO

**DR.SSA LORETTA BOLGAN**

Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche  
Dottorato in Scienze Farmaceutiche  
Consulente scientifico  
[loretta.bolgan@gmail.com](mailto:loretta.bolgan@gmail.com)



FEDERAZIONE  
RINASCIMENTO  
ITALIA

[rinascimentoitalia.it](http://rinascimentoitalia.it)

## TERAPIA DOMICILIARE FARMACOLOGICA DEL PAZIENTE SINTOMATICO

### Sommario

LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MALATTIA DA COVID-19 .....	3
PRINCIPI DELL'APPROCCIO TERAPEUTICO FARMACOLOGICO AMBULATORIALE .....	4
1) RIDUZIONE DELLA REINOCULAZIONE .....	4
2) TERAPIA ANTIVIRALE IN COMBINAZIONE .....	5
ZINCO .....	5
ANTIMALARICI.....	7
Piante medicinali che possono essere utilizzate in alternativa all'idrossiclorochina.....	21
NIGELLA SATIVA .....	21
ARTEMISIA ANNUA.....	23
IL CHININO.....	27
AZITROMICINA .....	29
DOXICICLINA E MINOCICLINA .....	33
AGENTI ANTIVIRALI .....	38
3) IMMUNOMODULAZIONE.....	41
CORTICOSTEROIDI.....	41
COLCHICINA .....	44
LA QUERCITINA .....	51
4) TERAPIA ANTIAGGREGANTE / ANTITROMBOTICA .....	55
LA TERAPIA CON INFUSIONE ENDOVENOSA DI IMMUNOGLOBULINE.....	64
ANTISTAMINICI.....	73
ANTIDOLORIFICI E ANTIPIRETTICI.....	77
OZONOTERAPIA: Proposta di trattamento pazienti COVID-19 .....	82

Nel seguente documento verranno approfonditi i meccanismi d'azione e i principali risultati degli studi clinici, aggiornati alla data indicata a piè di pagina, dei farmaci e delle loro combinazioni impiegati nel trattamento del COVID-19 sia a domicilio che in ambito ospedaliero. Per l'aggiornamento sulle indicazioni sui trattamenti fornite dalle Istituzioni, si rimanda ai siti di riferimento elencati di seguito.

#### **Informativa**

*Il contenuto di tutti i presenti scritti è un contributo allo studio ed all'approfondimento dei temi trattati ed alla ricerca medica scientifica. Le indicazioni proposte non sostituiscono il consiglio medico e quindi la diagnosi e la prescrizione dei rimedi a scopo terapeutico deve essere effettuata sotto il controllo di un medico o di un professionista qualificato e abilitato all'esercizio. Pertanto si declina ogni tipo di responsabilità per un uso improprio dei presenti documenti.*

## LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MALATTIA DA COVID-19

Le indicazioni da parte degli enti istituzionali sui farmaci da utilizzare per il trattamento del COVID-19 sono consultabili ai seguenti link:

**AIFA:** *Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19*  
*Sperimentazioni cliniche - COVID-19*  
*Programmi di uso compassionevole – COVID-19*  
*Raccomandazioni sull'uso dei farmaci nella popolazione esposta al virus*

**EMA:** *COVID-19: latest updates*

**FDA:** *Coronavirus (COVID-19) | Drugs*

**CDC:** *Therapeutic Management of Patients with COVID-19*

**OMS:** *Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19)*

### Accesso precoce al farmaco e uso off-label <sup>1</sup>

In alcuni casi, in Italia è consentito l'accesso gratuito a una terapia farmacologica prima che l'AIFA ne autorizzi la commercializzazione o, per farmaci già autorizzati, per indicazioni diverse da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato in Italia (uso off-label).

I percorsi per l'accesso precoce a un farmaco sono:

#### Legge 648/1996

#### Uso compassionevole

#### Fondo nazionale AIFA (Legge 326/2003 – “fondo 5%”)

#### Uso non ripetitivo di terapie avanzate

Legge 648/1996 e Fondo AIFA prevedono il rimborso del farmaco, rispettivamente, da parte del Servizio Sanitario Nazionale e da parte di AIFA.

L'uso compassionevole prevede la fornitura diretta e gratuita da parte del produttore del medicinale.

L'uso non ripetitivo di terapie avanzate prevede la preparazione del farmaco direttamente da una *cell factory* e il centro clinico richiedente si fa carico delle relative spese.

La scelta del percorso più idoneo dipende dalla specifica indicazione; gli strumenti menzionati possono anche essere applicati in combinazione, per accesso a regimi di trattamento con più farmaci.

Infine, è possibile accedere al trattamento con un medicinale regolarmente in commercio ma per una indicazione diversa da quella per cui è stato autorizzato (**Legge 94/98 art.3, comma 2 - ex Legge Di Bella**), anche in presenza di alternative terapeutiche regolarmente autorizzate. In questo caso la terapia è però a carico del paziente o a carico dell'azienda sanitaria in caso di ricovero. Tutti questi percorsi di accesso precoce si svolgono sotto la responsabilità del medico prescrittore.

### Precisazioni su definizioni di uso compassionevole e relative applicazioni del decreto legge 18/2020 <sup>2</sup>

Facendo seguito al decreto legge 17 marzo 2020 n 18, e nello specifico all'art. 17 (Disposizioni urgenti in materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da COVID-19), si ritiene opportuno richiamare le seguenti definizioni con riferimento all'uso compassionevole:

- **Programma di uso terapeutico:** protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti, presentato dalle aziende farmaceutiche, con applicazione di criteri univoci di inclusione, esclusione e schema di trattamento per specifici farmaci somministrati a più pazienti (secondo il DM 7/9/2017).

<sup>1</sup> <https://www.aifa.gov.it/accesso-precoce-uso-off-label>

<sup>2</sup> <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-precisazioni-su-definizioni-di-uso-compassionevole-e-relative-applicazioni-del-decreto-legislativo-18-2020>  
<https://www.lavoro.gov.it/documenti-e-norme/normative/Documents/2020/DECRETO-LEGGE-17-marzo-2020-n-18-Cura-Italia.pdf>

- **Usò terapeutico nominale:** tutti gli altri impieghi di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per singoli pazienti nell'ambito di una singola struttura ospedaliera, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico predefinito dall'azienda titolare del farmaco.

La disposizione di cui all'art. 17 si applica unicamente alle richieste che ricadono nel primo caso ovvero ai programmi di uso terapeutico.

## PRINCIPI DELL'APPROCCIO TERAPEUTICO FARMACOLOGICO AMBULATORIALE

Il COVID-19 presenta un ampio spettro di malattie che progrediscono dall'infezione asintomatica a quella sintomatica fino alla sindrome da distress respiratorio fulminante dell'adulto e al danno multiorgano, ed è quindi necessario personalizzare la terapia in base a quanto appreso sulla fisiopatologia dell'infezione da SARS-CoV-2.

Peter A. McCullough et al nel loro studio "*Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection*"<sup>3</sup> propongono un approccio terapeutico farmacologico con un supporto clinico apprezzabile e fattibile per la somministrazione in ambito ambulatoriale. L'infezione da SARS-CoV-2 come per molte infezioni può essere suscettibile di terapia nelle prime fasi del suo corso, ma probabilmente non risponde agli stessi trattamenti nelle fasi avanzate ospedaliere e terminali della malattia.

Per il paziente ambulatoriale con segni e sintomi precoci riconosciuti di COVID-19, in attesa dell'esito della diagnostica di laboratorio per il SARS-Cov-2, potrebbero essere applicati in modo stratificato e crescente i seguenti principi a seconda delle manifestazioni cliniche di caso sospetto di COVID-19 e di infezione confermata:

- 1) riduzione della reinoculazione,
- 2) terapia antivirale di combinazione,
- 3) immunomodulazione,
- 4) terapia antiaggregante / antitrombotica
- 5) somministrazione di ossigeno, monitoraggio e telemedicina

Di questi punti si approfondiranno i primi quattro.

Poiché l'esito dei test potrebbe richiedere più giorni, è necessario iniziare il trattamento prima che i risultati siano noti.

Per i pazienti con caratteristiche peculiari della sindrome (cioè febbre, dolori muscolari, congestione nasale, perdita del gusto e dell'olfatto, ecc.) e sospetti test falsi negativi, il trattamento può essere lo stesso di quelli con il COVID-19 confermato.

### 1) RIDUZIONE DELLA REINOCULAZIONE

L'aria espirata da una persona infetta è considerata "carica" di bioaerosol di particelle e goccioline contenenti il virus che ad ogni espirazione e inalazione può essere reinoculata,<sup>4</sup> e questo rischio aumenta qualora venga indossato un dispositivo di protezione individuale come la mascherina.<sup>5</sup>

<sup>3</sup> McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection [published online ahead of print, 2020 Aug 7]. Am J Med. 2020;S0002-9343(20)30673-2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.07.003 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7410805/>

<sup>4</sup> Chen LD. Effects of ambient temperature and humidity on droplet lifetime - A perspective of exhalation sneeze droplets with COVID-19 virus transmission. Int J Hyg Environ Health. 2020;229:113568. doi:10.1016/j.ijheh.2020.113568 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274593/>

<sup>5</sup> Chughtai AA, Stelzer-Braid S, Rawlinson W, et al. Contamination by respiratory viruses on outer surface of medical masks used by hospital healthcare workers. BMC Infect Dis. 2019;19(1):491. Published 2019 Jun 3. doi:10.1186/s12879-019-4109-x <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547584/>

<https://aapsonline.org/covid-19-is-breathing-stale-air-the-standard-of-care/>  
<https://aapsonline.org/mask-facts/>

Per ridurre la reinoculazione è quindi necessario mantenere una buona ventilazione con le finestre aperte o con l'uso di ventilatori che scambiano l'aria con l'esterno, oppure trascorrere lunghi periodi di tempo all'aperto lontano dagli altri senza coprirsi il viso in modo da disperdere e non inspirare nuovamente il bioaerosol virale.

Per i pazienti ricoverati la reinoculazione può essere limitata con l'isolamento in camere in cui l'aria viene mantenuta a pressione negativa rispetto alle aree circostanti e con un minimo di 6 ricambi d'aria all'ora. L'aria proveniente da queste stanze dovrebbe essere scaricata direttamente all'esterno o essere filtrata attraverso un filtro ad alta efficienza antiparticolato (HEPA) direttamente prima del ricircolo. <sup>6</sup>

## 2) TERAPIA ANTIVIRALE IN COMBINAZIONE

La replicazione virale rapida ed esponenziale è il segno distintivo della maggior parte delle infezioni virali acute. Il grado di lesione virale diretta all'epitelio respiratorio, al sistema vascolare e agli organi può essere limitato riducendo la velocità, la quantità o la durata della replicazione virale. Inoltre, i processi secondari che dipendono dal danno causato dal virus, inclusa l'attivazione delle cellule infiammatorie, delle citochine e della coagulazione possono essere potenzialmente ridotti se la replicazione virale viene attenuata.

Poiché nessun farmaco che è stato reso immediatamente disponibile è stato progettato specificamente per inibire la replicazione di SARS-CoV-2, gli agenti non specifici elencati di seguito possono essere considerati ad uso "off-label".

Di seguito si approfondirà il meccanismo d'azione di una combinazione farmacologica <sup>7</sup> utilizzata dai medici di tutto il mondo durante l'epidemia

**Solfato di zinco** 220 mg una volta al giorno per 5 giorni

**Idrossiclorochina** 200 mg due volte al giorno per 5 giorni

**Azitromicina** 500 mg una volta al giorno per 5 giorni

## ZINCO

Lo zinco è un noto inibitore della replicazione del coronavirus. Gli studi clinici svolti con lo zinco per il trattamento del raffreddore comune hanno dimostrato una modesta riduzione della durata e/o della gravità dei sintomi. Per estensione, questa terapia non tossica prontamente disponibile può essere utilizzata ai primi segni di COVID-19. <sup>8</sup>

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4575>

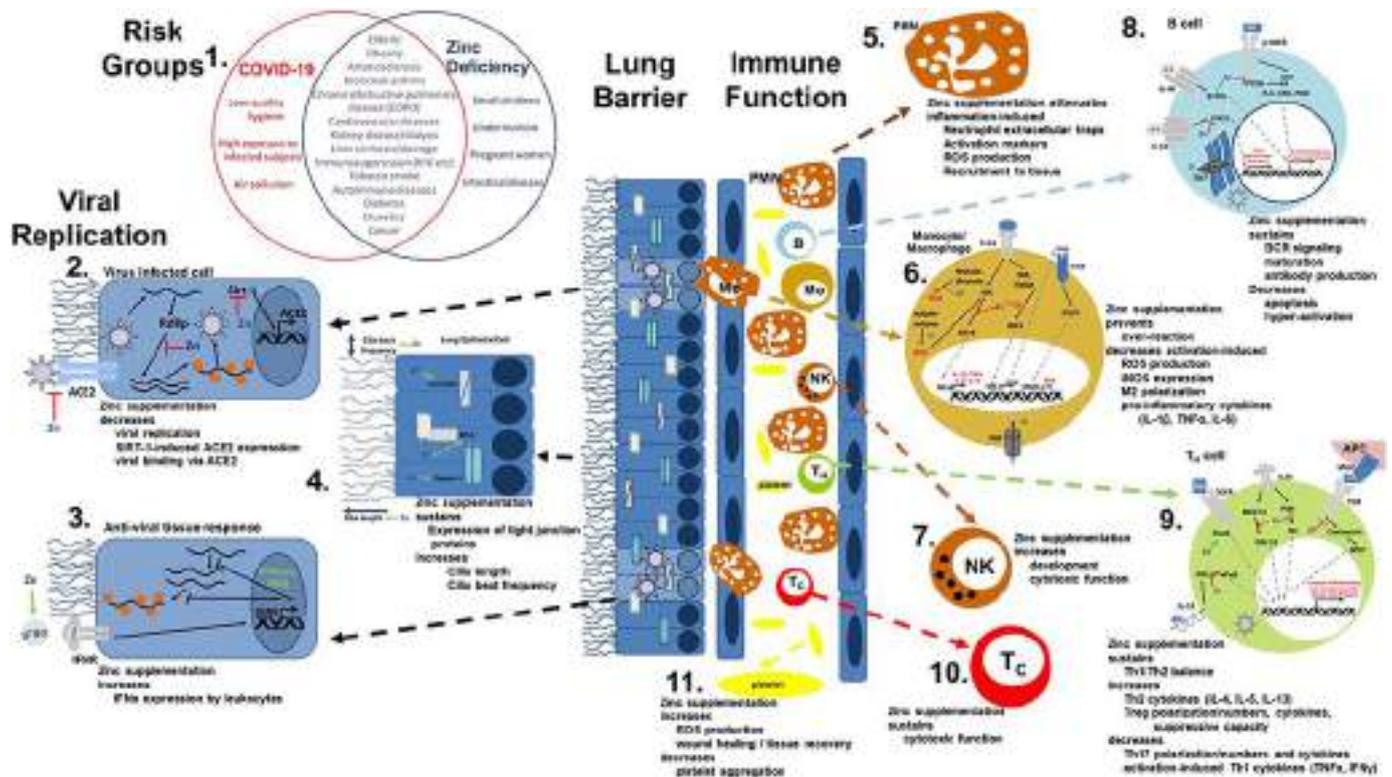
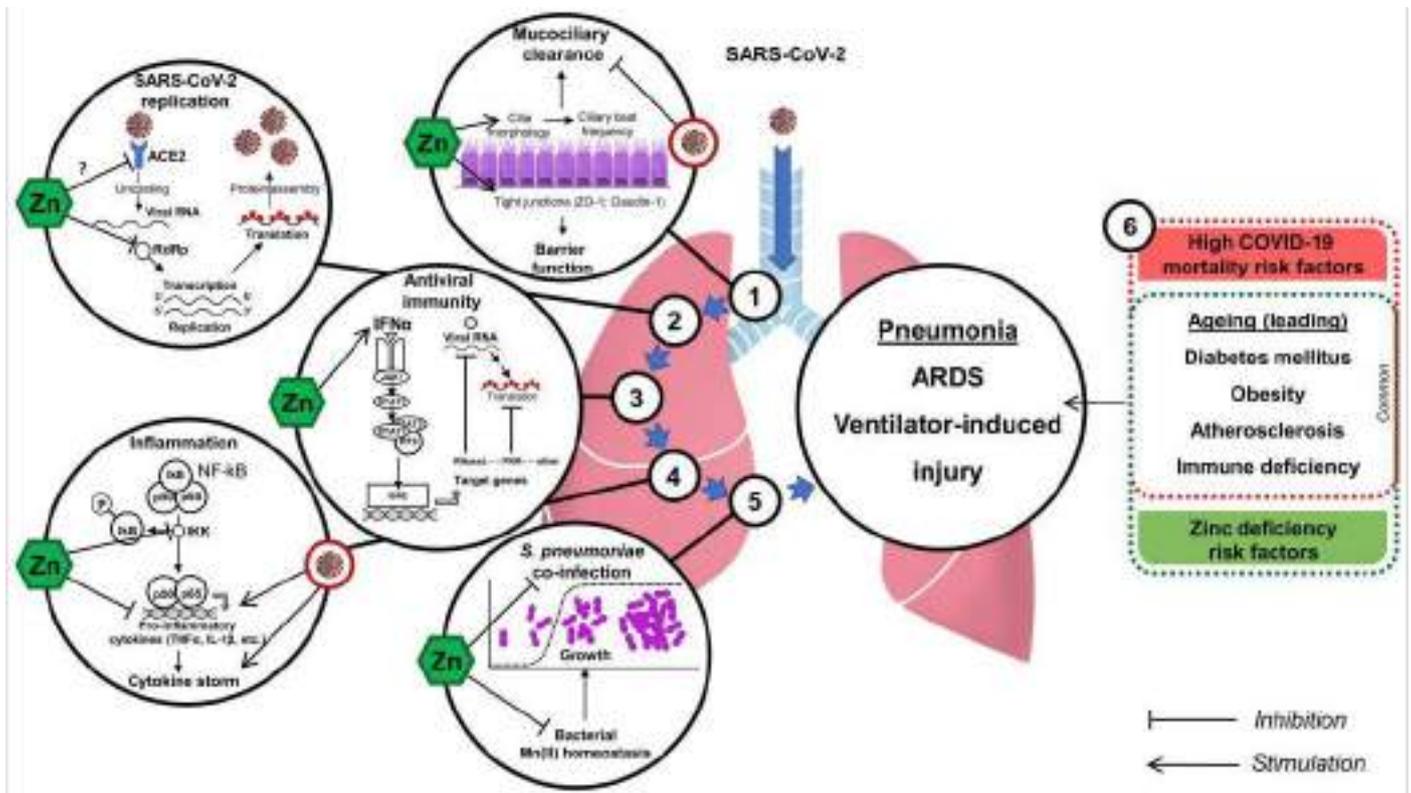
**I meccanismi proposti protettivi dello zinco nel COVID-19.** **1.** Lo zinco migliora significativamente la morfologia delle ciglia e aumenta la frequenza del battito ciliare migliorando così la clearance mucociliare e la rimozione di batteri e particelle contenenti virus. Regolando verso l'alto le proteine a giunzione stretta ZO-1 e claudina-1 e aumentando l'attività antiossidante degli epitelii respiratori, lo zinco aumenta anche la funzione barriera di questi ultimi. A sua volta, è stato dimostrato che l'infezione da coronavirus compromette la clearance mucociliare predisponendo il polmone a un'ulteriore aggressione virale e batterica. **2.** Lo zinco può anche possedere attività antivirale attraverso l'inibizione di RdRp e il blocco dell'ulteriore replicazione dell'RNA virale come dimostrato per SARS-CoV. Prove indirette indicano anche che  $Zn^{2+}$  può diminuire l'attività di ACE2, noto per essere il recettore per SARS-CoV-2. **3.** La modulazione dell'immunità antivirale da parte dello zinco può anche limitare l'infezione da SARS-CoV-2 almeno attraverso l'up-regolazione della produzione di  $IFN\alpha$  e aumentando la sua attività antivirale. Quest'ultimo può essere mediato attraverso la segnalazione JAK1 / STAT1 indotta da  $IFN\alpha$  e l'up-regolazione di proteine antivirali (RNaseL e PKR) note per degradare l'RNA virale e inibirne la traduzione. **4.** È noto che un'eccessiva risposta infiammatoria con conseguente sovrapproduzione di citochine proinfiammatorie e tempesta di citochine gioca un ruolo significativo nella patogenesi di COVID-19. A sua volta, lo zinco possiede attività antinfiammatoria attraverso l'inibizione dell'attività IKK e la successiva segnalazione di NF- $\kappa$ B con conseguente down-regolazione della produzione di citochine proinfiammatorie. La modulazione delle funzioni regolatorie dei linfociti T da parte dello zinco può anche limitare la risposta infiammatoria eccessiva così come la sottoregolazione della produzione di citochine proinfiammatorie. **5.** Dato un alto rischio di coinfezione batterica nella polmonite virale, può essere utile anche l'inibizione della crescita di *S. pneumoniae* indotta da Zn attraverso la modulazione dell'omeostasi batterica Mn (II). **6.** Lo stato di zinco è anche associato a fattori di rischio per un'elevata mortalità per COVID-19. In particolare, l'invecchiamento, la deficienza immunitaria e le malattie metaboliche come l'obesità, il diabete e l'aterosclerosi sono noti per essere entrambi fattori di rischio per l'elevata mortalità per malattia e per la carenza di zinco. A sua volta, l'integrazione di Zn può avere un effetto benefico

<sup>6</sup> <https://www.health.state.mn.us/communities/ep/surge/infectious/airbornenegative.pdf>

<sup>7</sup> Dr. Vladimir (Zev) Zelenko M.D.  
<https://docs.google.com/document/d/1pjhHlqI-ZuKOziN3txQsN5zz62v3K043pR3DdhEmcos/edit>

<sup>8</sup> Rahman MT, Idid SZ.  
Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment?  
[published online ahead of print, 2020 May 26]. *Biol Trace Elem Res.* 2020;1-9. doi:10.1007/s12011-020-02194-9  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250542/>

nella modulazione di almeno alcuni di questi fattori di rischio. ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina 2; IFN, interferone; IKK, IκB chinasi; NF-κB, fattore nucleare-κB; ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365891/>

**meccanismi virali del COVID-19 e come potrebbero essere contrastati dai dati sullo zinco.** (1) Esiste un'impressionante intersezione di fattori di rischio noti per la carenza di zinco (cerchio blu) e la predisposizione a una grave infezione da COVID-19 (cerchio rosso). (2,3) L'integrazione di zinco (Zn) potrebbe già impedire l'ingresso virale e sopprimere anche la sua replicazione, mentre supporta la risposta antivirale delle cellule ospiti. (4) Poiché è noto che lo zinco aumenta la lunghezza e i movimenti ciliari e sostiene anche l'integrità dei tessuti, l'ingresso del virus è impedito. (5-10) L'importanza dello zinco sullo sviluppo e la funzione delle cellule immunitarie è molteplice. Va sottolineato che gli effetti dello zinco non dovrebbero generalmente essere descritti come attivanti o inibitori, in quanto lo zinco in vari casi normalizza le reazioni immunitarie di sovrastimolazione e bilancia i rapporti dei vari tipi di cellule immunitarie. Lo zinco impedisce quindi, ad esempio, che alti livelli di mediatori dell'infiammazione, comprese le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, distruggano il tessuto ospite. (11) A prima vista

sembra contraddittorio che lo zinco aumenti la produzione di specie reattive dell'ossigeno nelle piastrine, perché è generalmente considerato antiossidante. Tuttavia, nel caso delle piastrine, fino ad una certa soglia, la produzione di ROS è fondamentale, in quanto può prevenire la formazione di aggregati piastrinici. In sintesi, lo zinco potrebbe quindi essere in grado di prevenire le complicanze vascolari osservate nei pazienti COVID-19. I dettagli per ogni punto possono essere trovati nel testo. ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina 2; AG, antigene; IFN, interferone; IFNR, recettore dell'interferone; ISRE, elemento di risposta sensibile all'interferone; APC, cellula che presenta l'antigene; IKK, I $\kappa$ B chinasi; IL, interleuchina; iNOS, ossido nitrico sintasi inducibile; IRF3, fattore normativo IFN 3; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; MEK1 / 2, proteina chinasi chinasi 1/2 attivata da mitogeno; NADPH ossidasi, nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ossidasi; NFAT, fattore nucleare dei linfociti T attivati; NF- $\kappa$ B, fattore nucleare kappa B; PKR, protein chinasi R; Akt, protein chinasi B; PI3K, fosfatidilinositolo-3 chinasi; ROS, specie reattive dell'ossigeno; RdRP, RNA polimerasi RNA dipendente; RNasi L, ribonucleasi L; Sirt-, Sirtuin 1; STAT, trasduttore di segnale e attivatori di trascrizione; TCR, recettore delle cellule T; Tc, cellula T citotossica; TH, cellula T helper; TGF, fattore di crescita trasformante; TRAM, molecola adattatore relativa a TRIF; TRIF, interferone  $\beta$  che induce l'adattatore contenente il dominio TIR; TLR, recettore simile al pedaggio; TNF, fattore di necrosi tumorale; Zip, proteine simili a Zrt e Irt; ZO-1, zona occludens.

Le compresse di zinco possono essere somministrate 5 volte a giorno per un massimo di 5 giorni e prolungati se necessario se i sintomi persistono. La quantità di zinco elementare nelle compresse è <25% di quella contenuta in una singola compressa giornaliera di solfato di zinco da 220 mg.

Questa dose di solfato di zinco è stata efficacemente utilizzata in combinazione con antimalarici nel trattamento precoce di pazienti ambulatoriali ad alto rischio con COVID-19.<sup>9</sup>

## ANTIMALARICI

L'**idrossiclorochina** (HCQ) è un farmaco antimalarico/antinfiammatorio che altera il trasferimento endosomiale dei virioni all'interno delle cellule umane. L'HCQ è anche uno ionoforo dello zinco che convoglia lo zinco a livello intracellulare per bloccare la RNA polimerasi RNA dipendente del SARS-CoV-2, l'enzima centrale della replicazione del virus.<sup>10</sup>

<sup>9</sup> Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol.* 2020 Oct;69(10):1228-1234. doi: 10.1099/jmm.0.001250. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32930657. <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001250#tab2>

Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:1712. Published 2020 Jul 10. doi:10.3389/fimmu.2020.01712 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365891/>

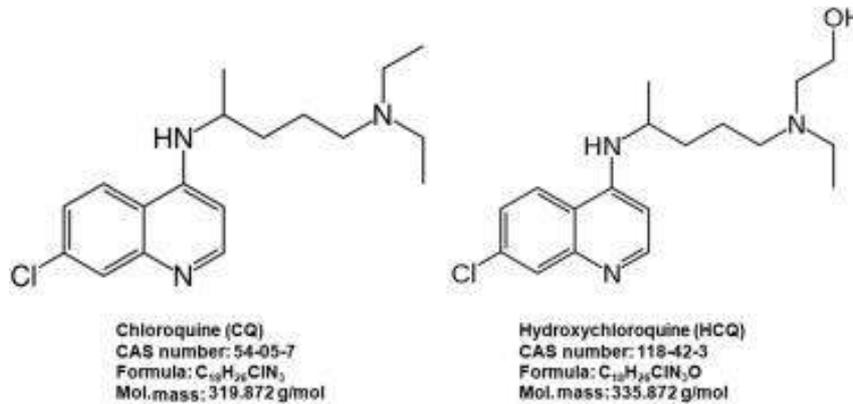
<sup>10</sup> Shittu MO, Afolami OI. Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):192-197. PMID: 32335560. [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_28\\_2\\_2020\\_9.pdf](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_9.pdf)

Yadav, Vaishali & Dwivedi, Vasudha & Verma, Akanksha & Arya, Richa. (2020). A threat that goes "viral" in the world: story of the COVID-19 (A popular science article). 10.13140/RG.2.2.31871.02725. [https://www.researchgate.net/publication/341579375\\_A\\_threat\\_that\\_goes\\_viral\\_in\\_the\\_world\\_story\\_of\\_the\\_COVID-19\\_A\\_popular\\_science\\_article](https://www.researchgate.net/publication/341579375_A_threat_that_goes_viral_in_the_world_story_of_the_COVID-19_A_popular_science_article)

Cirino G, Ahluwalia A. The many mechanisms of action of Chloroquine: to use or not to use (in COVID-19) that is the question. *Br J Pharmacol.* 2020;177(15):3361-3362. doi:10.1111/bph.15177 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348087/>

Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101735. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101735 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202851/>

Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106028. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106028 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243790/>



Gli studi retrospettivi e gli studi randomizzati attualmente completati hanno generalmente mostrato questi risultati:

- 1) se iniziati tardi nel decorso ospedaliero e per brevi periodi di tempo, gli antimalarici sembrano essere inefficaci,
- 2) quando iniziati prima nel decorso ospedaliero, per durate progressivamente più lunghe e in pazienti ambulatoriali, gli antimalarici possono ridurre la progressione della malattia, prevenire il ricovero, e sono associati a mortalità ridotta.<sup>11</sup>

In uno studio ospedaliero retrospettivo su 2541 pazienti ospedalizzati con COVID-19, la terapia associata a una riduzione aggiustata della mortalità è stata osservata con HCQ da sola (hazard ratio [HR] = 0,34, 95% intervallo di confidenza [CI] 0,25-0,46, P <0,001) e HCQ con azitromicina (HR = 0,29, 95% CI 0,22-0,40, P <0,001) con effetto sinergico.<sup>12</sup>

L'HCQ è stata approvata dalla Food and Drug Administration statunitense nel 1955, è stata da allora utilizzata da centinaia di milioni di persone in tutto il mondo e ha un profilo di sicurezza ben caratterizzato. Si ricorda che la cloroquina (CQ) è usata per prevenire e curare la malaria e l'amebiasi, mentre l'idrossiclorochina (HCQ), un metabolita meno tossico della cloroquina, è usata

<sup>11</sup> Mikami T, Miyashita H, Yamada T, et al.  
Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City  
[published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *J Gen Intern Med.* 2020;1-10. 10.1007/s11606-020-05983-z  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7325642/>

Schrenzenmeier E, Dörner T.  
Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology.  
*Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155–166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.  
<https://www.nature.com/articles/s41584-020-0372-x>

Sinha N, Balayla G.  
Hydroxychloroquine and COVID-19.  
*Postgrad Med J.* 2020 Sep;96(1139):550-555. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137785. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32295814.  
<https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/96/1139/550.full.pdf>

Prodromos C, Rumschlag T.  
Hydroxychloroquine is effective, and consistently so when provided early, for COVID-19: a systematic review.  
*New Microbes New Infect.* 2020;38:100776. doi:10.1016/j.nmni.2020.100776  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534595/>

Li, X., Wang, Y., Agostinis, P. et al.  
Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients?  
*Cell Death Dis* 11, 512 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2721-8>  
<https://www.nature.com/articles/s41419-020-2721-8>

<sup>12</sup> Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS.  
Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19.  
*Int J Infect Dis.* 2020;97:396–403. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.099.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330574/>

Andreani J, Le Bideau M, Duflo I, et al.  
In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect.  
*Microb Pathog.* 2020;145:104228. doi:10.1016/j.micpath.2020.104228  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182748/>

per trattare malattie reumatiche come il lupus eritematoso sistemico (LES), l'artrite reumatoide (RA), l'idiopatica giovanile artrite (AIG) e sindrome di Sjogren.<sup>13</sup>

Gli effetti collaterali noti più comuni dell'idrossiclorochina e della cloroquina includono sintomi gastrointestinali, prurito e alterazioni dermatologiche che possono verificarsi fino al 10% dei pazienti.

**Gli effetti collaterali più gravi hanno una bassa incidenza e includono neuromiopia dei muscoli prossimali, cardiotoxicità e retinopatia irreversibile dovuta all'accumulo del farmaco nell'occhio che può portare a cecità.**<sup>14</sup> Quest'ultima è ben documentata negli utenti a lungo termine con dosi elevate. **Anche il prolungamento asintomatico del QT**<sup>15</sup> è una complicanza dell'HCQ ben nota e rara (<1%), ed è possibile che nel contesto di una malattia acuta si sviluppino aritmie sintomatiche. A causa dell'infezione sistemica e delle comorbidità, i pazienti con COVID-19 sembrano avere un rischio a priori più elevato di aritmia cardiaca, prolungamento dell'intervallo QT e danno miocardico.

Ciò potrebbe rendere la cardiotoxicità di CQ/HCQ di particolare importanza, specialmente se somministrato in combinazione con altri agenti che prolungano il QT come l'azitromicina.<sup>16</sup>

Ne segue che la somministrazione di questi farmaci deve avvenire nel contesto di un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio nei singoli casi, considerando attentamente le patologie concomitanti (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici), le associazioni farmacologiche (in particolare per i farmaci che aumentano il QT) e l'anamnesi di favismo (deficit di G6PD<sup>17</sup>), porfiria e psoriasi.<sup>18</sup>

---

<sup>13</sup> US Food and Drug Administration. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems.  
Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>. Accessed July 3 2020.

<sup>14</sup> Gevers S, Kwa MSG, Wijnans E, van Nieuwkoop C.  
Safety considerations for chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19.  
Clin Microbiol Infect. 2020;26(9):1276-1277. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.006  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228887/>

<sup>15</sup> <https://litfl.com/qt-interval-ecg-library/>

Li X, Wang Y, Agostinis P, et al.  
Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients?  
Cell Death Dis. 2020;11(7):512. Published 2020 Jul 8. doi:10.1038/s41419-020-2721-8  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7341710/>

<sup>16</sup> Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW.  
Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.  
JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):751-753. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105. PMID: 32219362.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/10.1001/jamacardio.2020.1105>

Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al.  
Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).  
JAMA Cardiol. 2020;5(9):1036-1041. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195692/>

Stremmel C, Kellnar A, Massberg S, Kääh S.  
Hydroxychloroquine in COVID-19 Therapy: Protection Versus Proarrhythmia.  
J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020 Nov;25(6):497-502. doi: 10.1177/1074248420935740. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32700555.  
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1074248420935740>

<sup>17</sup> Sgherza N, Dalfino L, Palma A, et al.  
"Hemolysis, or not Hemolysis, that is the Question". Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19 Infection and G6PD Deficiency.  
Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020;12(1):e2020076. Published 2020 Nov 1. doi:10.4084/MJHID.2020.076  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643778/>

<sup>18</sup> SCHEDA TECNICA PLAQUENIL  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_008055\\_013967\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf)

Zou L, Dai L, Zhang X, Zhang Z, Zhang Z.  
Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19.  
Arch Pharm Res. 2020;43(8):765-772. doi:10.1007/s12272-020-01258-7  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395211/>

Va sottolineato che ad oggi le agenzie regolatorie del farmaco raccomandano l'impiego dell'HCQ solo negli studi clinici randomizzati finché non sarà definito con maggiore chiarezza il rapporto beneficio/rischio<sup>19</sup>. L'AIFA ne ha sospeso l'impiego ad uso ospedaliero e domiciliare e quindi tale utilizzo è stato escluso dalla rimborsabilità.<sup>20</sup>

Tuttavia, un voto internazionale di 6227 medici provenienti da 30 paesi e regioni rilasciato dalla Società di voto medico globale SERMO ha rilevato che delle 15 alternative di trattamento, il 37% dei medici ha valutato l'HCQ come "il trattamento più efficace per COVID-19"<sup>21</sup>.

Vale la pena sottolineare nuovamente che ciò va a conferma di varie osservazioni cliniche<sup>22</sup>, in particolare quella di Lammers et al<sup>23</sup> in cui il trattamento precoce dopo il ricovero con HCQ a basso dosaggio (2400 mg in totale) è associato a un minor rischio di ricovero in unità di terapia intensiva e coincide con ampi studi osservazionali che mostrano un minor tasso di mortalità nei pazienti trattati con la terapia HCQ rispetto a nessun trattamento o ad altri.

Da notare che in tutti questi studi, e in contrasto con lo studio RECOVERY<sup>24</sup>, sono state utilizzate basse dosi di HCQ (<2,5 gr. in totale), spesso subito dopo il ricovero<sup>25</sup>.

<sup>19</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/public-health-advice-during-covid-19-pandemic#use-of-chloroquine-and-hydroxychloroquine-medicines-section>  
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-sospende-l-autorizzazione-all-utilizzo-di-idrossiclorochina-per-il-trattamento-del-covid-19-al-di-fuori-degli-studi-clinici>  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31\\_NII\\_clorochina\\_idrossiclorochina\\_GP\\_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_clorochina_idrossiclorochina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767)  
<https://www.aifa.gov.it/raccomandazioni-sull-uso-dei-farmaci-nella-popolazione-esposta-al-virus>  
<https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>  
<https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>  
<https://www.drugs.com/monograph/hydroxychloroquine-sulfate.html>

<sup>20</sup> [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina\\_22.07.2020.pdf/764add8f-f08f-0e26-df75-952986e54b8b](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina_22.07.2020.pdf/764add8f-f08f-0e26-df75-952986e54b8b)

<sup>21</sup> Sermo.Com (2020)

Breaking Results: Sermo's COVID-19 Real Time Barometer Study.

Available at Sermo's COVID-19-Barometer Web <https://public-cdn.sermo.com/covid19/c8/be4e/4edbd4/dbd4ba4ac5a3b3d9a479f99cc5/wave-i-sermo-covid-19-global-analysis-final.pdf>. Accessed 27 Mar 2020.

<sup>22</sup> Dauby N, Bottieau E.

The unfinished story of hydroxychloroquine in COVID-19: the right anti-inflammatory dose at the right moment?

[published online ahead of print, 2020 Oct 16]. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)32236-0. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.032

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567655/>

<sup>23</sup> Lammers AJJ, Brohet RM, Theunissen REP, et al.

Early hydroxychloroquine but not chloroquine use reduces ICU admission in COVID-19 patients

[published online ahead of print, 2020 Sep 29]. *Int J Infect Dis.* 2020;101:283-289. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.1460

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7524430/>

<sup>24</sup> <https://www.recoverytrial.net/results/hydroxychloroquine-results>

<sup>25</sup> Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al.

Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19.

*Int J Infect Dis.* 2020;97:396-403. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330574/>

Ayerbe L, Risco-Risco C, Ayis S.

The association of treatment with hydroxychloroquine and hospital mortality in COVID-19 patients.

*Intern Emerg Med.* 2020;15(8):1501-1506. doi:10.1007/s11739-020-02505-x

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7526068/>

Catteau L, Dauby N, Montourcy M, et al.

Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants.

*Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(4):106144. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106144

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444610/>

COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration.

Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study

[published online ahead of print, 2020 Aug 25]. *Eur J Intern Med.* 2020;S0953-6205(20)30335-6. doi:10.1016/j.ejim.2020.08.019

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446618/>

Un altro recente ampio studio di coorte su pazienti con HCQ a basse dosi per disturbi infiammatori ha riportato un'associazione tra l'uso cronico di HCQ e la mortalità ridotta a seguito di infezione da SARS-CoV-2 <sup>26</sup>.

Capucci et al in una recente lettera all'editore della rivista della Federazione Italiana di Cardiologia confermano l'utilità della combinazione idrossiclorochina e azitromicina per il trattamento domiciliare dei pazienti COVID-19: cinquantotto medici di base hanno trattato 350 pazienti con HCQ ai primi sintomi influenzali; in 76 pazienti è stata associata anche l'azitromicina. Dei 274 pazienti trattati solo con HCQ, 16 pazienti hanno richiesto un successivo ricovero in ospedale (5,8%). Complicanze minori (principalmente gastrointestinali, diarrea) sono state riscontrate in otto pazienti (2,9%), nessuno dei quali ha dovuto interrompere il trattamento. Non sono state riscontrate complicanze cardiache maggiori. Dei 76 pazienti trattati con l'associazione, 4 pazienti sono stati ospedalizzati (5,2%). Complicanze minori si sono verificate solo in due pazienti (2,6%). Non ci sono state segnalazioni di aritmie maggiori, sincope o morte improvvisa. <sup>27</sup>

Come evidenziato dai risultati di Lammers et al, la tempistica della terapia con HCQ (somministrazione entro 1 giorno dal ricovero) potrebbe spiegare le discrepanze tra i diversi studi. Nello studio RECOVERY, il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e la randomizzazione era di 9 giorni e una percentuale sostanziale di pazienti (16,7%) era già in ventilazione meccanica al momento della randomizzazione, inoltre i dosaggi utilizzati erano più alti rispetto agli altri studi che hanno riportato risultati favorevoli senza segnalazioni di reazioni avverse gravi <sup>28</sup>.

È importante sottolineare che CQ/HCQ hanno intervalli terapeutici ristretti e gli effetti tossici sono strettamente correlati alla dose ingerita. Una dose una tantum di 20 mg/kg di CQ è stata descritta come tossica e dosi di 30 mg/kg di CQ hanno provocato decessi. <sup>29</sup> Pertanto, si raccomanda il monitoraggio a lungo termine per le reazioni avverse.

---

<sup>26</sup> Gentry CA, Humphrey MB, Thind SK, Hendrickson SC, Kurdgelashvili G, Williams RJ 2nd. Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e689-e697. doi:10.1016/S2665-9913(20)30305-2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505552/>

<sup>27</sup> Capucci A, Santarelli A, Bartolomei M, Paolizzi C, Biagetti C, Dappozzo A, Piovaccari G. Low hospitalization rate without severe arrhythmias: a prospective survey on 350 patients early home treated with hydroxychloroquine during COVID-19 pandemic. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020 Nov;21(11):922-923. doi: 10.2459/JCM.0000000000001061. <https://lanuovabq.it/storage/docs/low-hospitalization-rate-without-severe15.pdf>

<sup>28</sup> RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-2040. doi:10.1056/NEJMoa2022926 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556338/>

<sup>29</sup> Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004;27(1):25-61. doi: 10.2165/00002018-200427010-00003. PMID: 14720085. <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-200427010-00003>

Relative frequencies (%)<sup>a</sup> of the most commonly reported suspected adverse drug reactions as registered in the WHO pharmacovigilance database ([www.vigiaccess.org](http://www.vigiaccess.org)) for system organ classes considered relevant to patients with COVID-19 (access date April 9, 2020)

	Chloroquine	Hydroxychloroquine
<b>Cardiac disorders</b>	Tachycardia (1.6%), cardiomyopathy (0.7%), palpitations (0.6%), cardiac arrest 0.6%), atrioventricular block complete (0.5%)	Cardiomyopathy (0.7%), palpitations (0.6%), cardiac failure (0.4%), tachycardia (0.3%), cardiac failure congestive (0.3%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Vomiting (10.5%), nausea (8.4%), diarrhoea (4.5%), abdominal pain (3.5%), abdominal pain upper (2.5%)	Nausea (5.3%), diarrhoea (3.6%), abdominal discomfort (2.4%), vomiting (2.3%), abdominal pain (1.3%)
<b>Psychiatric disorders</b>	Anxiety (2.1%), depression (2.0%), psychotic disorder (1.5%), hallucination (1.1%), insomnia (1.1%)	Insomnia (0.7%), depression (0.6%), anxiety (0.4%), completed suicide (0.3%), sleep disorder (0.3%)
<b>Nervous system disorders</b>	Headache (7.8%), dizziness (5.2%), seizure (2.8%), balance disorder (1.6%), neuropathy peripheral (1.2%)	Headache (2.8%), dizziness (2.1%), visual field defect (0.6%), paraesthesia (0.6%), hypaesthesia (0.6%)

<sup>a</sup>Relative frequencies (%) were calculated by dividing the absolute number of adverse reaction reports by the total number of adverse reaction reports for each drug. For chloroquine and hydroxychloroquine VigiAccessTM contains a total of 5797 and 22138 records, respectively.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228887/>

**Un tipico regime con HCQ è di 200 mg/ 2 x die per os per 5 giorni ed esteso a 30 giorni per la persistenza dei sintomi. Deve essere utilizzata una dose minima sufficiente di HCQ, poiché a dosi eccessive il farmaco può interferire con la risposta immunitaria precoce al virus.**

## Meccanismo d'azione della cloroquina/idrossicloroquina

Savarino et al sono stati i primi ad ipotizzare che l'idrossicloroquina e la cloroquina potevano essere utili nel trattamento della SARS, in quanto l'endocitosi può essere coinvolta nell'ingresso virale nella cellula e c'è un'importante risposta immunitaria associata al peggioramento clinico, a causa del rilascio di citochine infiammatorie come TNF-alfa e IL-6.<sup>30</sup>

Kayaerts et al. confermarono successivamente l'inibizione del SARS-CoV da parte della cloroquina in cellule Vero E6 in diversi tempi di post-infezione,<sup>31</sup> e Vincent et al dimostrarono che la cloroquina è efficace nel prevenire l'infezione da SARS-CoV in colture cellulari se il farmaco viene aggiunto alle cellule 24 ore prima dell'infezione. Inoltre, la cloroquina era significativamente efficace anche quando il farmaco veniva aggiunto 3-5 ore dopo l'infezione, suggerendo un effetto antivirale anche dopo l'insorgenza dell'infezione. Le cellule pretrattate con cloroquina erano resistenti al virus per una compromissione della glicosilazione terminale del recettore ACE2, che comporta una diminuzione dell'affinità del recettore virale e quindi riduce l'inizio dell'infezione.<sup>32</sup>

<sup>30</sup> Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):722-727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>

<sup>31</sup> Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(1):264-268. doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.085 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092815/>

<sup>32</sup> Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005;2:69. Published 2005 Aug 22. doi:10.1186/1743-422X-2-69 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>

In una recente pubblicazione, Wei-Yi Ong et al<sup>33</sup> segnalano che gli antimalarici hanno proprietà uniche che li distinguono da altri farmaci antinfiammatori:

**(A) Sono molto lipofili e questa proprietà aumenta la loro capacità di attraversare la barriera emato-encefalica (BBB).**

Quindi, hanno il potenziale per agire non solo a livello periferico ma anche nel SNC e di avere un effetto farmacologico positivo nel trattamento (o prevenzione) del danno al tessuto nervoso

**(B) Sono inibitori non selettivi delle isoforme della fosfolipasi A2, inclusa la fosfolipasi A2 citosolica (cPLA2).**

Quest'ultima non solo è attivata dalle citochine, ma genera essa stessa acido arachidonico, che viene metabolizzato dalla cicloossigenasi (COX) in eicosanoidi pro-infiammatori. In questo processo vengono prodotti radicali liberi, che possono portare a danni ossidativi al SNC.

Gli autori discutono nel dettaglio 4 meccanismi con cui gli antimalarici potrebbero essere utili nella lotta contro COVID-19.

**(1)** Inibizione della PLA2.

**(2)** inibizione dell'attività degli enzimi lisosomiali.

**(3)** modificazione dell'espressione e l'attività del simporto  $Fe^{2+} / H^{+}$  dei trasportatori del ferro tra cui il trasportatore di metalli bivalenti 1 (DMT1), che porta alla riduzione dell'accumulo di ferro nei tessuti e della formazione di radicali liberi catalizzati da ferro.

**(4)** azione sulla replicazione virale, correlata al loro effetto sull'inibizione delle isoforme PLA2. E' noto che l'inibizione di cPLA2 compromette una fase iniziale della replicazione del coronavirus nella coltura cellulare, ed è stato dimostrato che un'isoforma PLA2 (sPLA2) secretoria, PLA2G2D, è essenziale per la letalità del SARS-CoV nei topi.

Di seguito si riportano le tabelle riassuntive tratte dall'articolo di Eugenia Quiros Roldan et al *"The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis?"*<sup>34</sup> sui vari meccanismi d'azione dell'idrossiclorochina:

---

<sup>33</sup> Ong WY, Go ML, Wang DY, Cheah IK, Halliwell B.

Effects of Antimalarial Drugs on Neuroinflammation-Potential Use for Treatment of COVID-19-Related Neurologic Complications [published online ahead of print, 2020 Sep 8]. Mol Neurobiol. 2020;1-12. doi:10.1007/s12035-020-02093-z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477069/>

<sup>34</sup> Quiros Roldan E, Biasiotto G, Magro P, Zanella I.

The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? Pharmacol Res. 2020;158:104904. doi:10.1016/j.phrs.2020.104904 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217799/>

## Biological activity

*Inhibition of viral attachment and entry in the host cell*

Inhibition of the biosynthesis of sialic acids

- inhibition of the N-glycosylation of the cell surface viral receptor ACE2
- inhibition of the N-glycosylation of the viral spike (S) proteins
- inhibition of the synthesis of cell membrane sialic acids

Inhibition of PICALM expression and CME

Endosomal alkalization and inhibition of cellular endosomal protease (cathepsin and/or TMPRSS2)

*Inhibition of new viral particle maturation and spread*

Endosomal alkalization and inhibition of endosome-lysosome membrane fusion

ERGIC and TGN vesicle alkalization and inhibition of post-translational modifications of viral proteins

ERGIC vesicle alkalization and inhibition of viral budding

Inhibition of p38 MAPK activation

Inhibition of phospholipase A2 and membranous structures essential for replication and transcription

## Biological activity

*Interference with platelet aggregation*

Decrease of collagen activation

Decrease of alpha granule discharge

Inhibition of phospholipase A2 and of the release of thromboxanes

Increase of fibrinogen with decrease of plasmatic and blood viscosity

Decrease of rheological properties of RBCs

Inhibition of NETs

*Interference with membrane binding of blood clotting proteins*

Inhibition of the binding of aPL antibody-  $\beta$ 2GPI complex to the phospholipid bilayer

Restoration of the AnxA5 anticoagulant shield

*Improvement of biomarkers of endothelial dysfunction*

Amelioration of NO bioavailability and decrease of oxidative stress

Improvement of endothelial relaxation

Increase of p-eNOS/eNOS ratio, with improvement of NO production

Inhibition of eNOX and NOX2

Improvement of lipid profile

## Biological activity

*Modulation of innate and adaptive immune cell activation, cytokine response and inflammation*

Inhibition of antigen presentation by APCs

- Inhibition of PICALM expression, CME and pathogen internalization
- Vesicle alkalization and inhibition of endosomal/lysosomal antigen processing
- Vesicle alkalization and inhibition of MHC processing and MHC-antigen complex formation

Inhibition of Ca<sup>2+</sup> signaling and T and B cell activation

Inhibition of Th17 proliferation and differentiation

Vesicle alkalization and inhibition of the TLR signaling and MMPs

Inhibition of phospholipase A2 and of the release of prostaglandins

Inhibition of p38 MAPK activation and of the release of cytokines

*Inhibition of TNF- $\alpha$  release*

Inhibition of vasodilation, infiltration and adhesion of leukocytes at the site of inflammation

Inhibition of respiratory burst in polymorphonuclear leukocytes

*Inhibition of IL- $\beta$  release*

Inhibition of neutrophil recruitment and Th17 differentiation

*Inhibition of IL-6 release*

Inhibition of Th17 differentiation

Induction of cytotoxic activity of CD8 + T cells

Activation of Treg cell functions

Reduction of tissue injury

Reduction of microorganism immune evasion strategy

## Azione lisosomotropica e immunomodulatrice

Queste osservazioni sono state ora confermate per il COVID-19, e la maggior parte dei risultati inizialmente valutati per CQ sono stati adattati all'HCQ a causa della migliore disponibilità e della minore tossicità.<sup>35</sup>

La cloroquina/HCQ, come l'azitromicina, sono composti debolmente basici che si accumulano negli organelli acidi a causa della ripartizione del pH e dell'interazione con fosfolipidi caricati negativamente.

Questi tipi di farmaci sono indicati come **lisosomotropici** (cioè con tropismo nei **lisosomi**)<sup>36</sup> e sono in grado, dopo l'ingresso nella cellula, di accumularsi negli endosomi, nei lisosomi e nelle vescicole del Golgi. Aumentando il pH endosomiale in maniera dose-dipendente, inibiscono l'ingresso virale mediato dalle proteine spike, l'attività lisosomiale e la fusione autofagosoma-lisosoma.<sup>37</sup>

---

<sup>35</sup> Liu J, Cao R, Xu M, et al.

Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. Published 2020 Mar 18. doi:10.1038/s41421-020-0156-0  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078228/>

Wang M, Cao R, Zhang L, et al.

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408/>

Yao X, Ye F, Zhang M, et al.

In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-739. doi:10.1093/cid/ciaa237  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>

Yao X, Ye F, Zhang M, et al.

In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-739. doi:10.1093/cid/ciaa237  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/pdf/ciaa237.pdf>

<sup>36</sup> Norinder U, Tuck A, Norgren K, Munic Kos V.

Existing highly accumulating lysosomotropic drugs with potential for repurposing to target COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110582. doi:10.1016/j.biopha.2020.110582  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392152/>

Ballout RA, Sviridov D, Bukrinsky MI, Remaley AT.

The lysosome: A potential juncture between SARS-CoV-2 infectivity and Niemann-Pick disease type C, with therapeutic implications. *FASEB J.* 2020;34(6):7253-7264. doi:10.1096/fj.202000654R  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383733/>

Blaess M, Kaiser L, Sauer M, Csuk R, Deigner HP.

COVID-19/SARS-CoV-2 Infection: Lysosomes and Lysosomotropism Implicate New Treatment Strategies and Personal Risks. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4953. Published 2020 Jul 13. doi:10.3390/ijms21144953  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404102/>

Homolak J, Kodvanj I.

Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106044. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106044  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275137/>

Blaess M, Kaiser L, Sauer M, Csuk R, Deigner HP.

COVID-19/SARS-CoV-2 Infection: Lysosomes and Lysosomotropism Implicate New Treatment Strategies and Personal Risks. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4953. Published 2020 Jul 13. doi:10.3390/ijms21144953  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404102/>

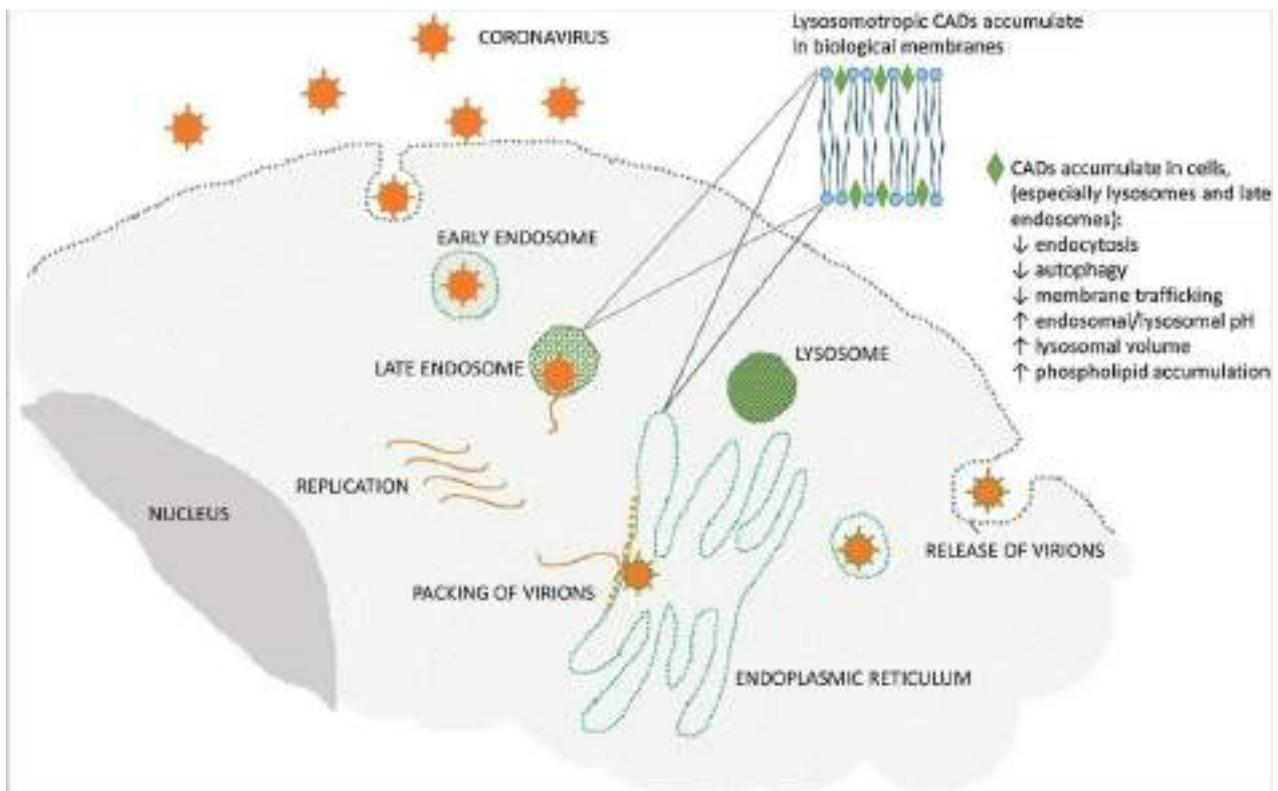
<sup>37</sup> Carrière F, Longhi S, Record M.

The endosomal lipid bis(monoacylglycerol) phosphate as a potential key player in the mechanism of action of chloroquine against SARS-COV-2 and other enveloped viruses hijacking the endocytic pathway [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Biochimie.* 2020;S0300-9084(20)30129-2. doi:10.1016/j.biochi.2020.05.013  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261073/>

Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al.

Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy.* 2018;14(8):1435-1455. doi:10.1080/15548627.2018.1474314  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103682/>

Korolenko TA, Johnston TP, Vetvicka V.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392152/>

Interazione di farmaci anfifilici cationici lisosomotropici (CAD) e coronavirus con traffico di membrana nella cellula

L'alcalinizzazione delle vescicole cellulari modula anche la risposta immunitaria (riduzione del fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  e della secrezione di interleuchina 6<sup>38</sup>) e la replicazione virale alterando la traduzione delle proteine e le modificazioni post-traslazionali nell'apparato di Golgi.<sup>39</sup>

L'idrossiclorochina, come visto sopra, altera la glicosilazione dei recettori di superficie utilizzati da Sars-CoV-2 per l'infezione cellulare come il recettore ACE2.<sup>40</sup> Inoltre, L'HQC interferisce sia con la segnalazione dei recettori Toll-like (TLR) TLR7 e TLR9,

Lysosomotropic Features and Autophagy Modulators among Medical Drugs: Evaluation of Their Role in Pathologies.

Molecules. 2020;25(21):5052. Published 2020 Oct 30. doi:10.3390/molecules25215052

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7662698/>

<sup>38</sup> Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A.

New insights into the antiviral effects of chloroquine.

Lancet Infect Dis. 2006;6(2):67-69. doi:10.1016/S1473-3099(06)70361-9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>

Torigoe M, Sakata K, Ishii A, Iwata S, Nakayama S, Tanaka Y.

Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition.

Clin Immunol. 2018 Oct;195:1-7. doi: 10.1016/j.clim.2018.07.003. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29981383.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981383/>

<sup>39</sup> Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D.

New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?

Int J Antimicrob Agents. 2020;55(5):105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118659/>

Fox RI.

Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug.

Semin Arthritis Rheum. 1993 Oct;23(2 Suppl 1):82-91. doi: 10.1016/s0049-0172(10)80012-5. PMID: 8278823.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8278823/>

van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, le Cessie S, Verweij CL.

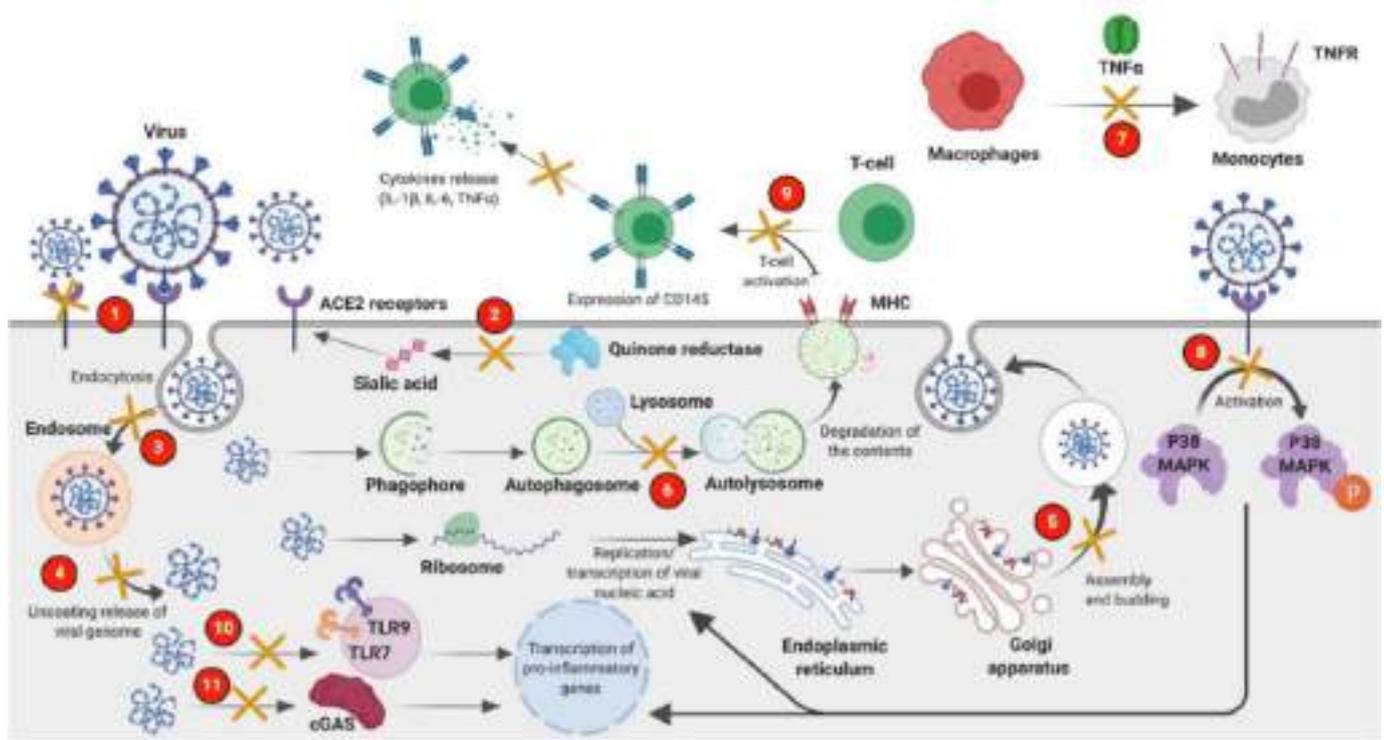
Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells.

J Rheumatol. 1997 Jan;24(1):55-60. PMID: 9002011.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9002011/>

<sup>40</sup> Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al.

attraverso i cambiamenti dipendenti dal pH e il legame diretto agli acidi nucleici, che con la cascata del segnale della GMP-AMP sintasi ciclica; entrambi questi meccanismi immunomodulatori sono parte delle vie di segnalazione che promuovono la trascrizione delle citochine pro-infiammatorie.<sup>41</sup>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202851/>

Possibili siti di azione cellulari e molecolari di CQ ± HCQ come agenti antivirali. (X) Rappresenta il sito di inibizione da parte di CQ ± HCQ. **(1)** CQ e HCQ inibiscono il legame del virus al suo recettore sulla superficie cellulare, **(2)** CQ inibisce la biosintesi dell'acido sialico sopprimendo l'attività della chinone reductasi 2 che influenza l'attività del recettore ACE2, **(3)** CQ e HCQ inibiscono l'endocitosi dipendente dal pH del virus attraverso l'aumento del pH, **(4)** CQ interferisce con l'involucro del virus, **(5)** CQ interferisce con l'assemblaggio/gemmazione portando all'accumulo di vescicole virali all'interno della rete trans-Golgi, **(6)** CQ interferisce con la degradazione della proteina lisosomiale e la fusione lisosomiale con gli autofagosomi. L'HCQ può interferire con l'attività lisosomiale e prevenire l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II, **(7)** il CQ interferisce con il rilascio e il legame del TNF dai macrofagi e / ai monociti, **(8)** il CQ inibisce la fosforilazione di P38 MAPK e caspasi nelle cellule Th1 che a sua volta inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie e la replicazione del virus, **(9)** il blocco di HCQ dell'espressione di MHC impedisce l'attivazione delle cellule T, l'espressione di CD145 e il rilascio di citochine, **(10)** HCQ altera la segnalazione TLR attraverso l'aumento del pH endosomiale e interferendo con il legame di TLR7 e TLR9 ai loro ligandi DNA / RNA inibendo così la trascrizione dei geni pro-infiammatori, **(11)** l'HCQ inibisce il legame del DNA al cGAS e quindi riduce la trascrizione e la produzione di citochine. ACE2: enzima di conversione dell'angiotensina 2; MHC: complesso maggiore di istocompatibilità; TLR: recettori Toll-like; cGAS: GMP-AMP ciclico sintasi; MAPK: proteina chinasi attivata dal mitogeno.

Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.

*Virology*. 2005;2:69. Published 2005 Aug 22. doi:10.1186/1743-422X-2-69

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>

Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A.

New insights into the antiviral effects of chloroquine.

*Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):67-69. doi:10.1016/S1473-3099(06)70361-9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>

Brufsky A.

Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic.

*J Med Virol*. 2020;92(7):770-775. doi:10.1002/jmv.25887

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262330/>

<sup>41</sup> Chandler LC, Yusuf IH, McClements ME, Barnard AR, MacLaren RE, Xue K.

Immunomodulatory Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine in Viral Infections and Their Potential Application in Retinal Gene Therapy.

*Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4972. Published 2020 Jul 14. doi:10.3390/ijms21144972

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404262/>

Gies V, Bekaddour N, Dieudonné Y, et al.

Beyond Anti-viral Effects of Chloroquine/Hydroxychloroquine.

*Front Immunol*. 2020;11:1409. Published 2020 Jul 2. doi:10.3389/fimmu.2020.01409

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343769/>

## Azione anticoagulante

Dagli anni '60 è stata segnalata un'attività anticoagulante dei farmaci aminochinolinici, e in particolare la CQ inibisce la via alternativa del sistema del complemento e blocca la coagulazione del plasma da parte del cloruro di calcio e della trombina. Tuttavia, queste attività sono state riportate in vitro a concentrazioni di CQ superiori a quelle che probabilmente devono essere raggiunte nel plasma umano a dosaggi terapeuticamente accettabili.

Nel 2019, Miranda et al. hanno riportato un effetto inibitorio della CQ sulla coagulazione in vivo attraverso la compromissione della via estrinseca, cioè alterando il rilascio del fattore tissutale (TF) dall'endotelio<sup>42</sup>. A questo proposito, l'attività anticoagulante dell'HCQ può essere vista come un sottoprodotto della sua attività antinfiammatoria. Ciò è in linea con gli effetti anticoagulanti del farmaco riportati in soggetti con SLE<sup>43</sup>.

L'attività anticoagulante dell'HCQ che colpisce principalmente la via estrinseca può quindi essere complementare a quella dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM), che agisce, tra gli altri meccanismi, sulla via intrinseca inibendo l'attivazione del fattore X da parte del fattore IXa. Poiché l'inibizione della via TF/fattore VIIa da parte della HCQ ha anche ripercussioni sull'attivazione del fattore X, la combinazione HCQ / EBPM può esercitare un'inibizione sinergica della coagulazione convergente sul fattore X e impedire la formazione di trombi sia nella sindrome da antifosfolipidi<sup>44</sup> che durante il COVID-19.<sup>45</sup>

## Antimalarici e omeostasi del ferro<sup>46</sup>

Durante le infezioni e l'infiammazione, l'anemia è frequentemente osservata e causata da citochine pro-infiammatorie. Alcune di esse influenzano direttamente l'omeostasi del ferro, come IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 e il rilascio di queste citochine, principalmente IL-6, si traduce nella sovraregolazione dell'ormone di regolazione del ferro: epcidina (HAMP), prodotto principalmente dagli epatociti e rilasciato nel flusso sanguigno per regolare l'omeostasi sistemica del ferro.

L'HAMP sistemico blocca l'esportazione del ferro cellulare attraverso la ferroportina 1 (FPN1), con conseguente riduzione dell'assorbimento intestinale del ferro, aumento della ritenzione di ferro negli epatociti e nei macrofagi, e infine anemia da infezione/infiammazione<sup>[4,95]</sup>. Varie cellule diverse dagli epatociti hanno dimostrato di produrre e rilasciare HAMP che può agire come molecola autocrina e paracrina, modulando l'omeostasi locale del ferro<sup>[95,96]</sup>

<sup>42</sup> Miranda S, Billoir P, Damian L, et al.

Hydroxychloroquine reverses the prothrombotic state in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced inflammation and endothelial dysfunction.

PLoS One. 2019;14(3):e0212614. Published 2019 Mar 14. doi:10.1371/journal.pone.0212614  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6417644/>

<sup>43</sup> Broder A, Putterman C.

Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol. 2013;40(1):30-33. doi:10.3899/jrheum.120157  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3768146/>

<sup>44</sup> Gan SP, Ong SG.

Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in a pregnant patient with Antiphospholipid syndrome and recurrent venous thromboembolism.

Med J Malaysia. 2017 Apr;72(2):124-125. PMID: 28473677.

<http://www.e-mjm.org/2017/v72n2/antiphospholipid-syndrome.pdf>

Belizna C.

Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome.

Autoimmun Rev. 2015 Apr;14(4):358-62. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.006. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25534016.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534016/>

<sup>45</sup> Oscanoa TJ, Romero-Ortuno R, Carvajal A, Savarino A.

A pharmacological perspective of chloroquine in SARS-CoV-2 infection: An old drug for the fight against a new coronavirus?

Int J Antimicrob Agents. 2020;56(3):106078. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106078

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334645/>

Nittari G, Pallotta G, Amenta F, Tayebati SK.

Current pharmacological treatments for SARS-COV-2: A narrative review.

Eur J Pharmacol. 2020;882:173328. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173328

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320862/>

<sup>46</sup> riferimento per la letteratura in apice tra parentesi quadre rosse

Quiros Roldan E, Biasiotto G, Magro P, Zanella I.

The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis?

Pharmacol Res. 2020;158:104904. doi:10.1016/j.phrs.2020.104904

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217799/>

Non solo le cellule del sistema immunitario come linfociti, monociti e macrofagi (compresi i macrofagi alveolari), ma anche le cellule epiteliali delle vie aeree hanno dimostrato di produrre HAMP durante l'infezione e l'infiammazione e di contribuire potenzialmente al danno polmonare <sup>[97], [98], [99]</sup>.

HAMP è anche un peptide coinvolto nell'immunità antimicrobica innata ed è una proteina della fase acuta <sup>[100]</sup>. Ulteriori proteine legate al ferro della fase acuta come la transferrina (Tf), la lattoferrina (LF), la ferritina (FT), l'aptoglobina (HP) e l'emopexina (HPX) sono modulate dalle infezioni virali, sottolineando ulteriormente il ruolo cruciale del ferro nella difesa antivirale dell'ospite. Il ruolo del metabolismo del ferro è stato studiato a fondo in diverse infezioni virali umane. <sup>[2], [3], [4], [101]</sup>

È stato dimostrato che CQ/HCQ modulano il metabolismo del ferro, compromettendone l'omeostasi a diversi livelli <sup>[43,102]</sup> e diminuiscono le citochine infiammatorie come IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ .

Questi meccanismi che portano a privazione di ferro, potrebbero essere responsabili degli effetti curativi della CQ/HCQ nell'infezione da SARS-Cov-2. In particolare, come già visto sopra, le proprietà alcalinizzanti di CQ/HCQ sono state ampiamente utilizzate per compromettere la fusione endosoma/lisosoma e inibire l'autofagia \* <sup>[5]</sup>.

La ferritina (FT) è la principale proteina cellulare che immagazzina e compartimentalizza il ferro in una forma non reattiva all'interno della cellula, fino al momento dell'uso. Il rilascio di ferro da FT avviene principalmente attraverso la degradazione della proteina da parte di una via selettiva dell'autofagia del lisosoma chiamata ferritinofagia <sup>[101,111]</sup> inibita dalla CQ <sup>[112]</sup>.

\* La **macroautofagia**, comunemente chiamata autofagia, è un processo di auto-degradazione attraverso il quale praticamente tutte le cellule eucariotiche sequestrano i componenti citoplasmatici (macromolecole, ma anche interi organelli o microrganismi) in vescicole a doppia membrana (autofagosomi) formate *de novo* e le degradano dopo la fusione lisosomiale. I prodotti di degradazione rilasciati dai lisosomi vengono riciclati in vie metaboliche e biosintetiche. L'autofagia, che si verifica normalmente per il turnover degli organelli e delle proteine, può essere indotta in condizioni di stress come risposta adattativa e di sopravvivenza alla noxia microambientale e intracellulare, inclusa la deplezione di glucosio, aminoacidi o fattori di crescita, ipossia, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale o organello, infezioni e farmaci citotossici. <sup>47</sup>

Un secondo punto importante associato alla privazione di ferro indotta da CQ/HCQ è il loro effetto sulle cellule immunitarie, coinvolte nelle risposte immunitarie innate e adattative contro il virus.

Come tutte le cellule del corpo, le cellule immunitarie richiedono ferro per il loro corretto funzionamento e per la loro attivazione e proliferazione. I macrofagi residenti possono polarizzarsi sotto gli stimoli delle citochine nei macrofagi pro-infiammatori attivati classicamente (M1), per induzione da interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$ , o nei macrofagi attivati in maniera alternativa (M2) sotto l'induzione dell'interleuchina-4 (IL-4) e 13 (IL-13) ed essere coinvolti nella clearance dei patogeni, nella riparazione dei tessuti e nella riduzione dell'infiammazione.

Mentre i macrofagi M2 hanno bassi livelli di ferro, i macrofagi M1 sono caratterizzati da ritenzione di ferro, secernono alti livelli di citochine pro-infiammatorie, producono elevate quantità di radicali per uccidere i patogeni e producono HAMP che agisce in modo autocrino per limitare la fuoriuscita di ferro.

È stato dimostrato che una maggiore deposizione di ferro nei macrofagi induce la polarizzazione M1 e la persistenza di uno stato pro-infiammatorio a causa di un passaggio incompleto allo stato M2 <sup>[121]</sup>.

La ritenzione di ferro nei macrofagi potrebbe quindi favorire il ciclo di vita del virus intracellulare in caso di infezione e promuovere ulteriormente il processo di infiammazione, mentre la privazione di ferro potrebbe avere effetti opposti. Inoltre, l'eccesso di ferro nei macrofagi favorisce le infezioni secondarie con altri microbi.

Legssyer et al <sup>[122,123]</sup> hanno dimostrato che il CQ diminuisce il contenuto di ferro nei macrofagi alveolari carichi di ferro e i loro studi suggeriscono che CQ potrebbe prevenire le infezioni, in particolare quelle associate a malattie caratterizzate da sovraccarico di ferro, limitando la disponibilità di ferro sia nelle cellule infette che nei macrofagi, riducendo l'infiammazione.

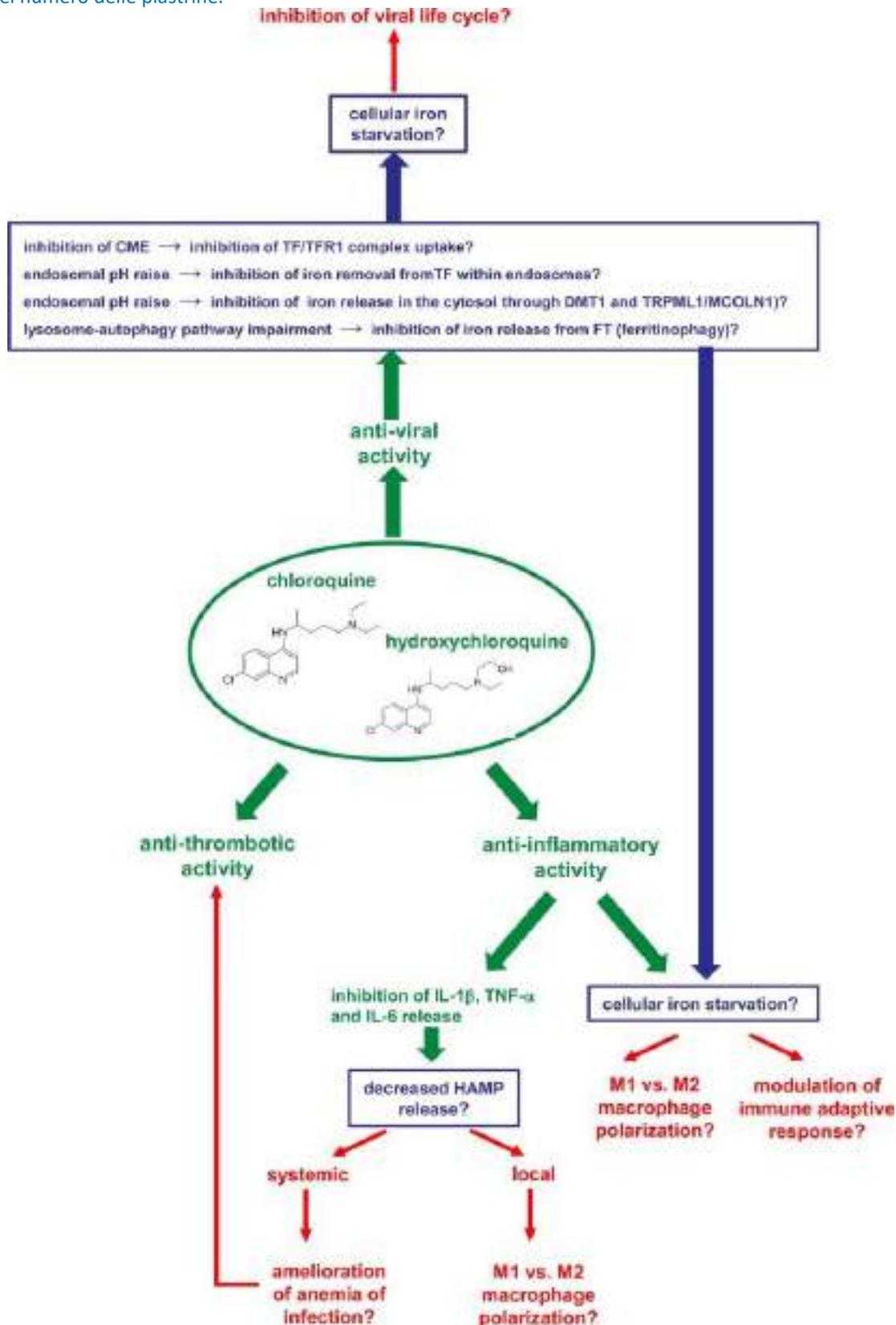
Quindi, CQ/HCQ non solo interferiscono con il metabolismo del ferro cellulare inducendone la privazione nei macrofagi alveolari e determinando un passaggio allo stato antinfiammatorio M2, ma inibiscono anche il rilascio di IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , probabilmente riducendo il rilascio locale di HAMP da parte dei macrofagi. L'anemia infiammatoria, causata dal sequestro del ferro mediato da HAMP nel fegato, milza e macrofagi, come potrebbe accadere nei pazienti COVID-19, può essere considerata una carenza di ferro funzionale (ID) e i pazienti affetti da questa condizione devono essere trattati come pazienti con alto rischio di trombosi <sup>[139]</sup>.

<sup>47</sup> Maellaro, E.

Autofagia: un processo fisiopatologico di autodigestione cellulare.  
Riv Ital Med Lab 14, 136–140 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13631-018-0194-x>  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s13631-018-0194-x>

Uno studio recente ha evidenziato che i pazienti IDA (anemia da deficienza di ferro) che manifestavano trombocitosi \* avevano un rischio 2 volte maggiore di trombosi rispetto ai pazienti IDA con conta piastrinica normale [136]. È interessante notare che i pazienti COVID-19 con polmonite grave sembrano avere una conta piastrinica elevata rispetto ai pazienti con polmonite grave non COVID-19 [137] e questo aumento è più evidente tra i non sopravvissuti rispetto ai pazienti COVID-19 sopravvissuti [138].

\* Si definisce **trombocitosi** o **piastrinosi** o **trombocitemia** un aumento oltre la soglia del range di normalità ( $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) del numero delle piastrine.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217799/>

Rappresentazione grafica dei possibili effetti farmacologici (in verde) della cloroquina e dell'idrossicloroquina come farmaci antivirali, antinfiammatori e antitrombotici e dei loro possibili legami con l'omeostasi del ferro sistemica e cellulare. Per ogni effetto farmacologico sono in blu le ipotetiche attività dei farmaci sull'omeostasi del ferro, mentre in rosso sono le possibili conseguenze sul virus e sull'ospite.

## Piante medicinali che possono essere utilizzate in alternativa all'idrossicloroquina

### NIGELLA SATIVA

I semi di *N. sativa* contengono acidi grassi insaturi (26% –38%), proteine, alcaloidi, saponine (melanina) e olio essenziale (0,4% – 2,5%). Un'analisi GC-MS ha rivelato una miscela di otto acidi grassi e 32 terpeni volatili nell'estratto di semi.

Timochinone, ditimochinone (nigellone), timoidrochinone e timolo sono considerati i principali costituenti attivi. Il timochinone è il componente principale (28% -57%) dell'olio essenziale volatile. I principali alcaloidi isolati dai semi di *N. sativa* sono nigellina, nigellidina (indazoli), nigellimina e nigellimina N-ossido (isochinoline).

Altri costituenti includono gli acidi palmitico, glutammico, ascorbico e stearico; arginina; metionina; lisina; glicina; leucina; e fitosteroli.

Si può notare che un certo numero di componenti bioattivi come la nigellimina condividono somiglianze strutturali con la cloroquina e l'idrossicloroquina.<sup>48</sup>

Grazie all'ampia gamma di componenti bioattivi tra i quali il timochinone e la nigellimina, la *N. sativa* potrebbe offrire una serie di vantaggi per il trattamento del COVID-19 in quanto potrebbe

(i) bloccare l'ingresso del virus negli pneumociti e

(ii) agire da ionoforo per una migliore captazione dello  $Zn^{2+}$  che a sua volta può migliorare la risposta immunitaria dell'ospite contro il SARS-CoV-2 e inibirne la replicazione bloccando la polimerasi virale (RdRp: RNA polimerasi RNA dipendente).

<sup>48</sup> Rahman MT

Potential benefits of combination of Nigella sativa and Zn supplements to treat COVID-19.

J Herb Med. 2020;23:100382. doi:10.1016/j.hermed.2020.100382

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313527/>

Maideen NMP.

Prophetic Medicine-Nigella Sativa (Black cumin seeds) - Potential herb for COVID-19?

[published correction appears in J Pharmacopuncture. 2020 Sep 30;23(3):179]. J Pharmacopuncture. 2020;23(2):62-70. doi:10.3831/KPI.2020.23.010

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338708/>

Koshak DAE, Koshak PEA.

Nigella sativa L as a potential phytotherapy for coronavirus disease 2019: A mini review of in silico studies.

Curr Ther Res Clin Exp. 2020;93:100602. doi:10.1016/j.curtheres.2020.100602

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445151/>

Islam MN, Hossain KS, Sarker PP, Ferdous J, Hannan MA, Rahman MM, Chu DT, Uddin MJ.

Revisiting pharmacological potentials of Nigella sativa seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure.

Phytother Res. 2020 Oct 12. doi: 10.1002/ptr.6895. Epub ahead of print. PMID: 33047412.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6895>

Kulyar MF, Li R, Mehmood K, Waqas M, Li K, Li J.

Potential influence of Nigella sativa (Black cumin) in reinforcing immune system: A hope to decelerate the COVID-19 pandemic

[published online ahead of print, 2020 Jul 10]. Phytomedicine. 2020;153277. doi:10.1016/j.phymed.2020.153277

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347483/>

Sommer AP, Försterling HD, Sommer KE.

Tutankhamun's Antimalarial Drug for Covid-19.

Drug Res (Stuttg). 2020 Oct 30. doi: 10.1055/a-1274-1264. Epub ahead of print. PMID: 33128226.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1274-1264>

Jakhmola Mani R, Sehgal N, Dogra N, Saxena S, Pande Katara D.

Deciphering underlying mechanism of Sars-CoV-2 infection in humans and revealing the therapeutic potential of bioactive constituents from Nigella sativa to combat COVID19: in-silico study

[published online ahead of print, 2020 Oct 28]. J Biomol Struct Dyn. 2020;1-13. doi:10.1080/07391102.2020.1839560

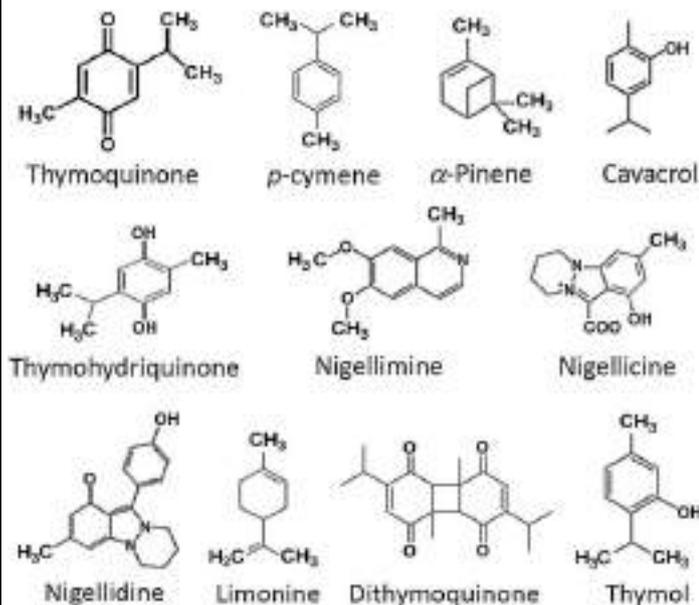
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605643/>

Tuttavia, è importante identificare le giuste dosi sia per il seme nero o suoi derivati come l'olio, sia per lo Zn.

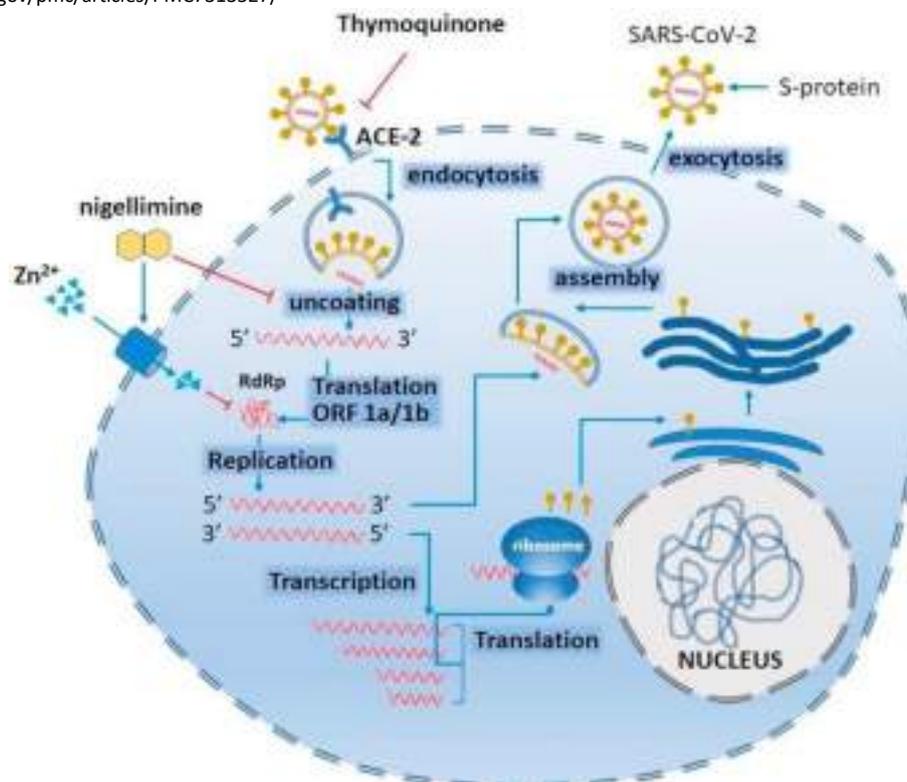
L'olio di semi neri è stato utilizzato a dosi comprese tra 40-80 mg / kg / die come terapia aggiuntiva senza effetti collaterali. Dall'altra parte, l'assunzione di Zn al di sopra della sua dose giornaliera raccomandata (RDA) che varia a seconda dell'età, del sesso e di altre condizioni di salute va evitata perché potenzialmente dannosa.

Ad esempio, la RDA varia per bambini di età compresa tra 1 e 8 anni (3-5 mg), maschi 9-13 anni (8 mg), maschi > 14 anni (11 mg), femmine > 18 anni (8 mg) e femmine 14-18 anni (9 mg).

Le persone con condizioni di salute come malattie del fegato e dei reni e le donne in gravidanza devono consultare il medico prima di decidere di assumere qualsiasi integratore a base di Zn per l'autocura.<sup>49</sup>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313527/>



<sup>49</sup> Rahman MT, Iddid SZ.

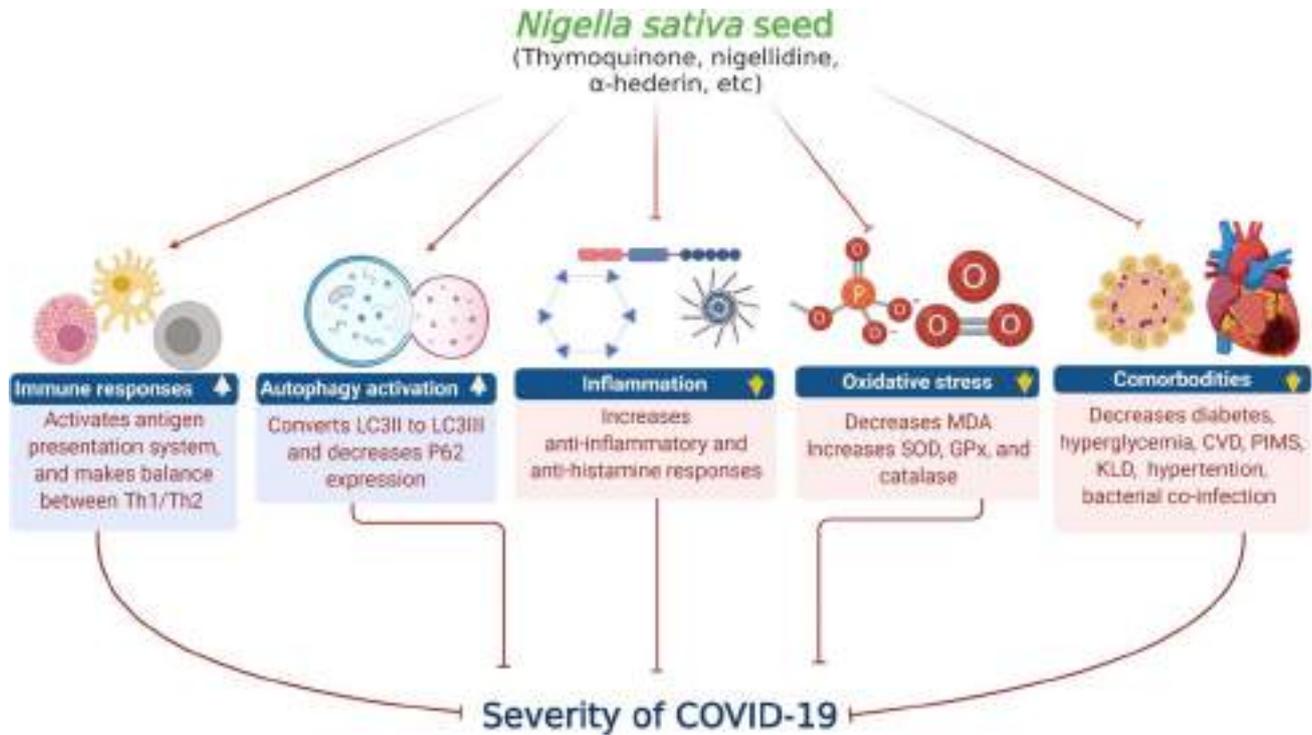
Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment?

[published online ahead of print, 2020 May 26]. Biol Trace Elem Res. 2020;1-9. doi:10.1007/s12011-020-02194-9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250542/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313527/>

**Il SARS-CoV lega le sue proteine spike (S) all'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) dell'ospite.** Dopo l'entrata, l'RNA virale viene rilasciato nel citoplasma - un potenziale sito del timochinone per fermare il rilascio. ORF1a e ORF1ab sono tradotti in RdRP che alla fine sintetizza e media sia la replicazione che la trascrizione. Zn<sup>2+</sup> può arrestare la replicazione virale disattivando (-) RdRP. Un altro componente bioattivo del seme nero, cioè la nigellimina, potrebbe avere una duplice azione che agisce come ionoforo (→) per migliorare l'ingresso dello Zn nelle cellule infette e per inibire (-) la formazione dell'involucro del virus all'interno delle cellule infette. Tuttavia, se è consentito continuare la replicazione, vengono prodotte copie di (-)RNA a lunghezza intera del genoma e utilizzate come stampi per genomi di (+)RNA a lunghezza intera. Durante la trascrizione, gli RNA subgenomici vengono prodotti attraverso la trascrizione discontinua i quali vengono infine tradotti per sintetizzare le proteine virali. Generalmente, i nucleocapsidi virali sono assemblati dall'RNA genomico e dalla proteina N nel citoplasma, seguiti dalla gemmazione nel lume del reticolo endoplasmatico - compartimento intermedio del Golgi. I virioni vengono quindi rilasciati dalla cellula infetta attraverso l'esocitosi. (→, attivazione o stimolazione; -, inibizione)



<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6895>

## ARTEMISIA ANNUA

Nel 1820, il primo farmaco antimalarico fu il chinino estratto dalla corteccia di china dai farmacisti francesi Pelletier e Caventou. Negli anni '40, limitati dalle materie prime per l'estrazione del chinino, scienziati tedeschi hanno sintetizzato la cloroquina, che è simile al chinino naturale nella struttura chimica. Anche il suo derivato, l'idrossicloroquina, è stata sintetizzata con maggiore efficacia e minore tossicità. Entro la metà del 20° secolo, la malaria è stata gradualmente controllata in Cina.

Tuttavia, negli anni '60 scoppiò un'epidemia locale, che si diffuse rapidamente nel sud-est asiatico e in Sud America. Inoltre, il plasmodium falciparum sviluppò una forte resistenza alla cloroquina. Ispirata agli antichi libri di MTC, Youyou Tu, una scienziata cinese, riuscì ad estrarre con successo l'artemisinina dall'*Artemisia annua*. Con un tasso di inibizione del 100% contro il plasmodio, l'artemisinina ha da allora gradualmente sostituito la cloroquina come farmaco antimalarico salvavita. Youyou Tu è diventata la vincitrice del Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina nel 2015 per questo risultato.<sup>50</sup>

L'*Artemisia* è comunemente nota come "assenzio". L'assenzio, però, in senso stretto, si riferisce ad *Artemisia absinthium L.*, che è una delle specie più comuni e conosciute del genere. L'*Artemisia annua* comunemente chiamata "assenzio annuale" è una pianta erbacea annuale, da cui il nome "annua". La pianta è coltivata in Asia, India, Europa centrale e orientale, nelle regioni temperate dell'America, Africa, Australia e nelle regioni tropicali. È ampiamente usato come spezia dietetica, tisana e pianta medicinale nei climi miti dell'Asia, come Cina e Corea.

<sup>50</sup> Dong RL, Xiong XY, Chen G.

Discuss about the application of Artemisia annua prescriptions in the treatment of COVID-19. TMR Modern Herbal Medicine 2020, online. <https://www.tmrjournals.com/uploads/soft/200719/26-200G9152251.pdf>

L'*Artemisia annua* è utilizzata da molti anni nella medicina tradizionale in Asia e in Africa per il trattamento della malaria e della febbre, sotto forma di tè o succo pressato.

L'attuale farmacopea della Repubblica popolare cinese elenca ufficialmente l'erba essiccata di *Artemisia annua* come rimedio per la febbre e la malaria, alla dose giornaliera di 4,5-9 g di erba secca preparata come infuso. Questa è la preparazione a base di piante medicinali che è stata utilizzata per gli studi clinici.<sup>51</sup>

La composizione chimica e le proprietà biologiche degli estratti acquosi o alcolici di *Artemisia annua* possono variare notevolmente a seconda della sua provenienza geografica, della materia vegetale utilizzata e del modo in cui viene trattata, a differenza di quelle dell'olio essenziale, che variano solo leggermente.<sup>52</sup>

Fin dalla sua scoperta, l'*Artemisia annua* è stata oggetto di approfondite ricerche sulla sua composizione chimica. Sono stati identificati più di 600 metaboliti secondari in tutta la pianta, inclusi diversi sesquiterpenoidi, triterpenoidi, monoterpeneoidi, steroidi, flavonoidi, cumarine, alcaloidi e benzenoidi<sup>53</sup>.

Oltre all'artemisinina, l'*Artemisia annua* ha anche un interessante profilo nutrizionale con la presenza di aminoacidi, vitamine e minerali ed elementi essenziali per la salute.<sup>54</sup>

Grazie a questa ricchezza, l'*Artemisia annua* possiede un gran numero di proprietà biologiche quali attività epatoprotettive, antimicotiche, antitumorali, antiossidanti, antinfiammatorie e antiasmatiche.<sup>55</sup>

Le artemisinine sono un gruppo di farmaci correlati all'artemisinina sviluppati per il trattamento della malaria<sup>56</sup> e sono stati segnalati per avere molteplici attività farmacologiche, tra cui quella antitumorale, antivirale e immunomodulatoria.

<sup>51</sup> Settembre-Malaterre A, Lalarizo Rakoto M, Marodon C, et al. *Artemisia annua*, a Traditional Plant Brought to Light. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4986. Published 2020 Jul 15. doi:10.3390/ijms21144986 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404215/>

Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708. Published 2020 Jul 10. doi:10.3389/fimmu.2020.01708 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365923/>

Law S, Leung AW, Xu C. Is the traditional Chinese herb "Artemisia annua" possible to fight against COVID-19? *Integr Med Res.* 2020;9(3):100474. doi:10.1016/j.imr.2020.100474 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362865/>

Haq FU, Roman M, Ahmad K, et al. *Artemisia annua*: Trials are needed for COVID-19. *Phytother Res.* 2020;34(10):2423-2424. doi:10.1002/ptr.6733 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276816/>

<sup>52</sup> Zhigzhitzhapova SV, Dylenova EP, Gulyaev SM, Randalova TE, Taraskin VV, Tykheev ZA, Radnaeva LD. Composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia annua* L. *Nat Prod Res.* 2020 Sep;34(18):2668-2671. doi: 10.1080/14786419.2018.1548461. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30663350. [https://www.researchgate.net/publication/330501629\\_Composition\\_and\\_antioxidant\\_activity\\_of\\_the\\_essential\\_oil\\_of\\_Artemisia\\_annua\\_L](https://www.researchgate.net/publication/330501629_Composition_and_antioxidant_activity_of_the_essential_oil_of_Artemisia_annua_L)

Kundan Singh Bora & Anupam Sharma (2011) The Genus *Artemisia*: A Comprehensive Review, *Pharmaceutical Biology*, 49:1, 101-109, DOI: 10.3109/13880209.2010.497815 <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/13880209.2010.497815?needAccess=true>

<sup>53</sup> Brown GD. The biosynthesis of artemisinin (Qinghaosu) and the phytochemistry of *Artemisia annua* L. (Qinghao). *Molecules.* 2010;15(11):7603-7698. Published 2010 Oct 28. doi:10.3390/molecules15117603 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6259225/>

<sup>54</sup> Brisibe, E.A., Umoren, U.E., Brisibe, F., Magalhaes, P.M., Ferreira, J.F., Luthria, D.L., Wu, X., Prior, R. Nutritional characterization and antioxidant capacity of different tissues of *Artemisia Annua* L. *Food Chemistry.* 2009 115:1240-1246. [https://lavierebelle.org/IMG/pdf/2009\\_nutritional\\_characterisation\\_and\\_antioxidant\\_capacity\\_of\\_different\\_tissues\\_of\\_artemisia\\_annua\\_l.pdf](https://lavierebelle.org/IMG/pdf/2009_nutritional_characterisation_and_antioxidant_capacity_of_different_tissues_of_artemisia_annua_l.pdf)

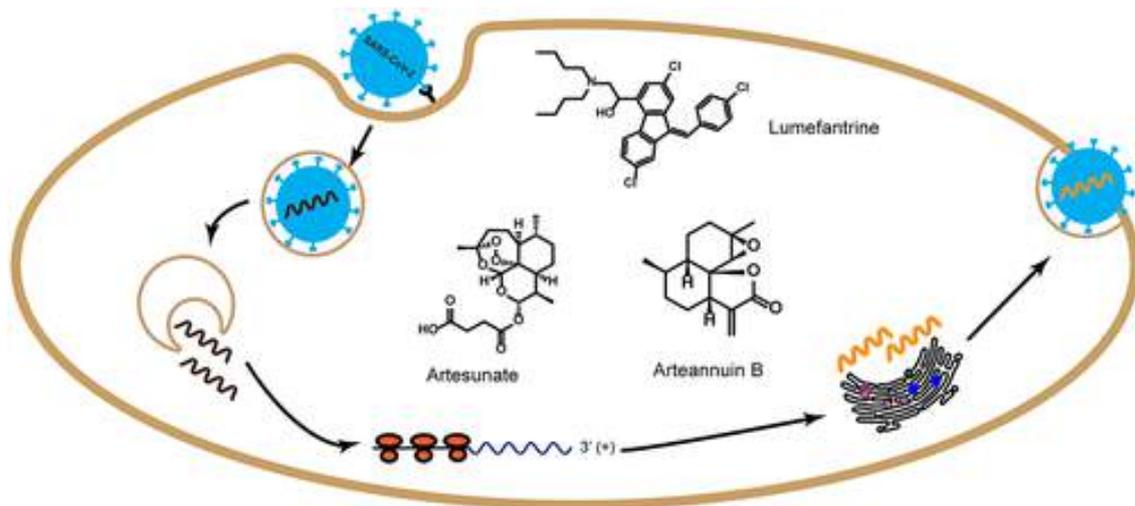
<sup>55</sup> Ho WE, Peh HY, Chan TK, Wong WS. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial. *Pharmacol Ther.* 2014 Apr;142(1):126-39. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.001. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316259. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24316259/>

<sup>56</sup> Haynes RK, Cheu KW, N'Da D, Coghi P, Monti D. Considerations on the mechanism of action of artemisinin antimalarials: part 1--the 'carbon radical' and 'heme' hypotheses.

Tra le artemisinine segnalate, artemisinina, diidroartemisinina, artemetere-lumefantrina, artesunato, arteetere e artemisone sono farmaci approvati derivati dall'artemisinina. Per un approfondimento sui costituenti dell'*Artemisia annua* e le sue azioni biologiche si suggerisce la lettura dell'articolo "*Artemisia annua, a Traditional Plant Brought to Light.*"<sup>57</sup>

Considerando il potenziale antivirale ad ampio spettro riportato delle artemisinine, i ricercatori hanno investigato se potrebbero essere utilizzate per combattere il COVID-19. **Vari studi in vitro hanno già dimostrato l'efficacia degli estratti di *Artemisia Annua* e dei suoi principi attivi artemisinina, artenusato e artemeter contro il SARS-Cov-2.**<sup>58</sup>

Il meccanismo farmacologico è principalmente l'inibizione dell'attività enzimatica della CLPro (proteasi simile alla chimotripsina), un enzima prodotto dal SARS-CoV-2 durante l'infezione, dell'aumento della produzione di citochine proinfiammatorie prostaglandine E2 (PGE2), IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e delle popolazioni di cellule T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>.<sup>59</sup>



Infect Disord Drug Targets. 2013 Aug;13(4):217-77. doi: 10.2174/1871526513666131129155708.  
<https://www.eurekaselect.com/118495/article>

Ansari MT, Saify ZS, Sultana N, Ahmad I, Saeed-Ul-Hassan S, Tariq I, Khanum M.  
Malaria and artemisinin derivatives: an updated review.  
Mini Rev Med Chem. 2013 Nov;13(13):1879-902. doi: 10.2174/13895575113136660097.  
[https://www.researchgate.net/publication/257133585\\_Malaria\\_and\\_Artemisinin\\_Derivatives\\_An\\_Updated\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/257133585_Malaria_and_Artemisinin_Derivatives_An_Updated_Review)

Li Y, Wu YL.  
An over four millennium story behind qinghaosu (artemisinin)--a fantastic antimalarial drug from a traditional chinese herb.  
Curr Med Chem. 2003 Nov;10(21):2197-230. doi: 10.2174/0929867033456710.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14529339/>

<sup>57</sup> Septembre-Malaterre A, Lalarizo Rakoto M, Marodon C, et al.  
Artemisia annua, a Traditional Plant Brought to Light.  
Int J Mol Sci. 2020;21(14):4986. Published 2020 Jul 15. doi:10.3390/ijms21144986  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404215/>

<sup>58</sup> In vitro efficacy of Artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2  
Kerry Gilmore, Yuyong Zhou, Santseharay Ramirez, Long V. Pham, Ulrik Fahnøe, Shan Feng, Anna Offersgaard, Jakob Trimpert, Jens Bukh, Klaus Osterrieder, Judith M. Gottwein, Peter H. Seeberger  
bioRxiv 2020.10.05.326637; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.05.326637>  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.05.326637v1.full.pdf>

Cao R, Hu H, Li Y, et al.  
Anti-SARS-CoV-2 Potential of Artemisinins In Vitro.  
ACS Infect Dis. 2020;6(9):2524-2531. doi:10.1021/acscinfecdis.0c00522  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437450/>

Uzun T, Toptas O.  
Artesunate: could be an alternative drug to chloroquine in COVID-19 treatment?  
Chin Med. 2020;15:54. Published 2020 May 28. doi:10.1186/s13020-020-00336-8  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254722/>

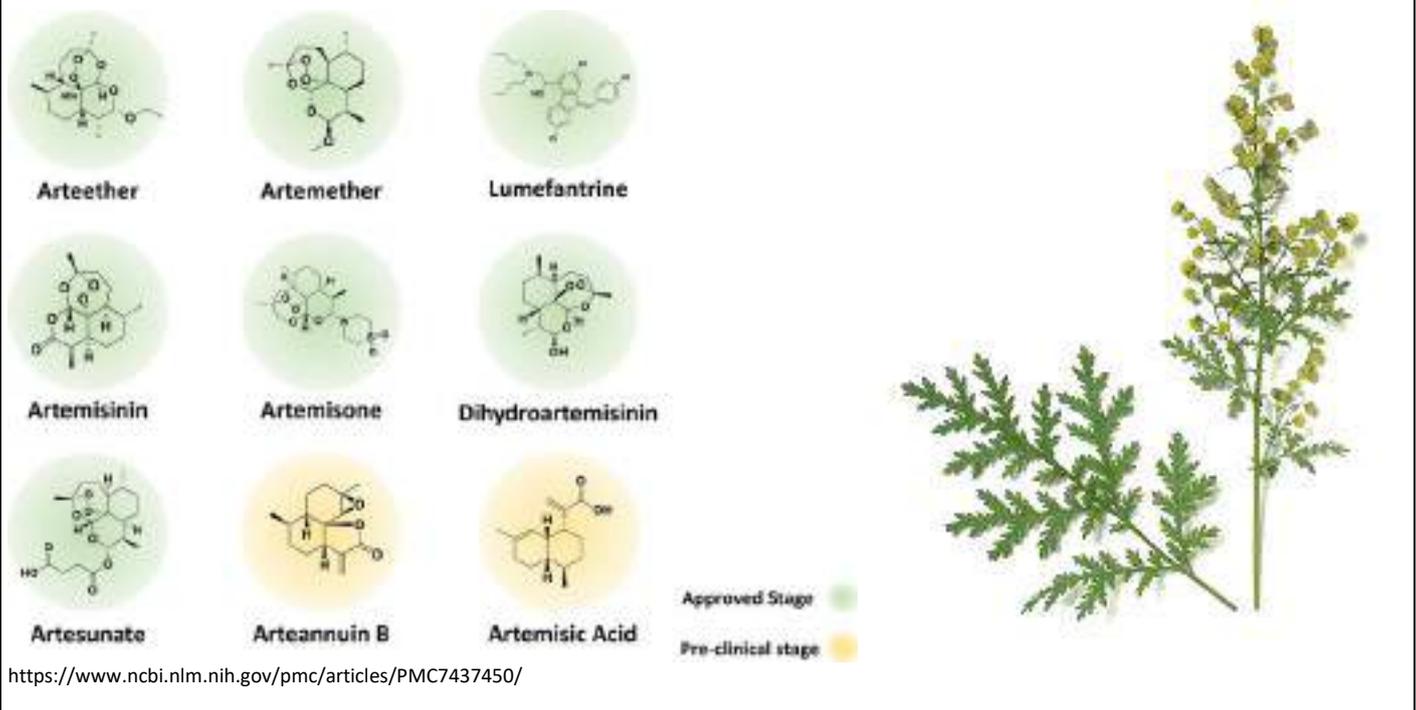
<sup>59</sup> Benatouil CP, Reanimator A.  
Action of Artemisia annua on adaptive immunity in COVID-19 infections.  
Available from: [https://inter-culturel.net/infections-au-covid-19-artemisia.html?lang=en&var\\_mode=calcul](https://inter-culturel.net/infections-au-covid-19-artemisia.html?lang=en&var_mode=calcul) Accessed June 22, 2020.

<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsinfecdis.0c00522>

Attualmente sono in corso più studi clinici per valutare l'efficacia in vivo contro il COVID-19,<sup>60</sup> però va ricordato che in Cina decotti e polveri contenenti *Artemisia annua* (Haoqin Qingdan, Qinghao Biejia e Jinhua Qinggan)<sup>61</sup> e terapie combinate tra principi attivi dell'*Artemisia annua* e farmaci convenzionali<sup>62</sup> sono già stati testati sui pazienti con COVID-19 con successo, ed alcuni preparati brevettati sono inseriti nei protocolli di terapia ospedaliera.

Anche per l'*Artemisia* e i suoi principi attivi valgono le note di precauzione d'uso viste per la Cloroquina e l'idrossicloroquina, in particolare le potenziali reazioni avverse cardiache e neurologiche, sebbene l'artemisinina abbia un profilo di sicurezza migliore dei derivati chimici e quindi possa essere utilizzata a concentrazioni terapeutiche maggiori.<sup>63</sup>

Inoltre è importante tenere presente il rischio di resistenza ai principi attivi, che si potrebbe manifestare con l'uso massivo della pianta per la terapia del COVID-19 nei confronti del plasmodio della malaria in paesi dove questa infezione è ancora un problema sanitario importante.



<sup>60</sup> Kapepula PM, Kabengele JK, Kingombe M, et al.

Artemisia Spp. Derivatives for COVID-19 Treatment: Anecdotal Use, Political Hype, Treatment Potential, Challenges, and Road Map to Randomized Clinical Trials. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(3):960-964. doi:10.4269/ajtmh.20-0820

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7470522/>

<https://www.afro.who.int/news/expert-panel-endorses-protocol-covid-19-herbal-medicine-clinical-trials>

[https://www.fu-berlin.de/en/presse/informationen/fup/2020/fup\\_20\\_107-beifuss-corona/index.html](https://www.fu-berlin.de/en/presse/informationen/fup/2020/fup_20_107-beifuss-corona/index.html)

<sup>61</sup> Dong RL, Xiong XY, Chen G.

Discuss about the application of *Artemisia annua* prescriptions in the treatment of COVID-19. *TMR Modern Herbal Medicine* 2020, online.

<https://www.tmrjournals.com/uploads/soft/200719/26-200G9152251.pdf>

<sup>62</sup> Gendrot M, Duflot I, Boxberger M, et al.

Antimalarial artemisinin-based combination therapies (ACT) and COVID-19 in Africa: In vitro inhibition of SARS-CoV-2 replication by mefloquine-artesunate. *Int J Infect Dis.* 2020;99:437-440. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.032

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426697/>

<sup>63</sup> [https://www.farmacovigilanzasif.org/sezioni/safety-medicina/safety\\_alternativa\\_news/2019/10/15/artemisia-annua-e-prolungamento-dellintervallo-qt-ministero-della-salute-neozelandese-settembre-2019/](https://www.farmacovigilanzasif.org/sezioni/safety-medicina/safety_alternativa_news/2019/10/15/artemisia-annua-e-prolungamento-dellintervallo-qt-ministero-della-salute-neozelandese-settembre-2019/)

Cheong DHJ, Tan DWS, Wong FWS, Tran T.

Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases.

*Pharmacol Res.* 2020;158:104901. doi:10.1016/j.phrs.2020.104901

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217791/>

## IL CHININO

Un'altra pianta utile per la sua azione antivirale, antimalarica e febbrifuga è la *Chincona officinalis* (o China in termini dialettali). Le Cinchona sono alberi che, allo stato spontaneo, raggiungono grandi dimensioni con habitat naturale in Sud America (in particolare Perù). La parte usata a scopo medicinale è la corteccia dei rami, che viene raccolta quando le piante hanno da 15 a 25 anni (Cinchonae cortex F.U.), dalla quale si è estraggoni vari alcaloidi tra cui il chinino (sali di chinina), il precursore da cui sono stati sintetizzati la cloroquina e l'idrossicloroquina (H-CQN).<sup>64</sup>

Noto come agente aromatico autorizzato, il chinino viene aggiunto al limone amaro e all'acqua tonica. In base alle linee guida EC Nr. 1334/2008<sup>65</sup>, l'ipocloruro di chinina (CAS-Nr. 130-89-2), il solfato di chinina (CAS-Nr. 804-63-7) e il monocloridrato diidrato di chinina (CAS-Nr. 6119-47-7) possono essere aggiunti a cibi o bevande.

Secondo la farmacocinetica ben elaborata per questo farmaco, 50-100 mg di chinino, presente in 1 Lt di ad es. acqua tonica, potrebbe portare a una concentrazione plasmatica di ~ 0,5 µg/mL, e una molarità di ~ 1,5 µM<sup>66</sup>, che raggiungerebbe valori efficaci nei sistemi in vitro testati<sup>67</sup> e quindi potrebbe avere un'utilità nella prevenzione dell'infezione.

Un altro studio comparativo ha dimostrato che la cloroquina, l'idrossicloroquina e il chinino possono interagire con i residui di amminoacidi nel dominio della peptidasi del recettore ACE2. Secondo i risultati, il chinino ha mostrato un'affinità maggiore con il recettore ACE2 (-4,89 kcal/mol) seguito rispettivamente da idrossicloroquina (-3,87 kcal/mol) e cloroquina (-3,17 kcal/mol) e ciò suggerisce che il chinino, la cloroquina e l'idrossicloroquina possono prevenire l'infezione del virus SARS-CoV-2 interagendo con il residuo Lys353 nella regione peptidasi del recettore ACE2.<sup>68</sup>

<sup>64</sup> Duygu YILMAZ AYDIN , Metin GÜRÜ, Selahattin GÜRÜ

Effect of Alkaloids on SARS-CoV-2

NATURENGS, MTU Journal of Engineering and Natural Sciences, Special Issue (2020) 10-18

<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1225847>

Bruce-Chwatt, Leonard Jan, Black, Robert Hughes, Canfield, Craig J, Clyde, David F, Peters, W. et al. (1986).

Chemotherapy of malaria / L. J. Bruce-Chwatt, editor ; [authors], R. H. Black ... [et al.],

Rev. 2nd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38605>

Inklebarger, James & Gyer, Giles & Galanis, Nikiforos & Michael, Mr & Adel, Dr. (2020).

Cinchona Bark For The Treatment Of Covid-19 Pnemonia: A Modern Review Of The Potential Anti-Viral Therapeutic Applications Of An Old Treatment.

International Journal of Medical Science and Clinical invention. 7. 4795-4801. 10.18535/ijmsci/v7i05.02.

[https://www.researchgate.net/publication/341531092\\_Cinchona\\_Bark\\_For\\_The\\_Treatment\\_Of\\_Covid-19\\_Pnemonia\\_A\\_Modern\\_Review\\_Of\\_The\\_Potential\\_Anti-Viral\\_Therapeutic\\_Applications\\_Of\\_An\\_Old\\_Treatment](https://www.researchgate.net/publication/341531092_Cinchona_Bark_For_The_Treatment_Of_Covid-19_Pnemonia_A_Modern_Review_Of_The_Potential_Anti-Viral_Therapeutic_Applications_Of_An_Old_Treatment)

<sup>65</sup> Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC (Text with EEA relevance)

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32008R1334>

<sup>66</sup> Hall AP, Czerwinski AW, Madonia EC, Evensen KL.

Human plasma and urine quinine levels following tablets, capsules, and intravenous infusion.

Clin Pharmacol Ther. 1973 Jul-Aug;14(4):580-5. doi: 10.1002/cpt1973144part1580. PMID: 4723266.

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt1973144part1580>

Soyinka JO, Onyeji CO, Omoruyi SI, Owolabi AR, Sarma PV, Cook JM.

Effects of concurrent administration of nevirapine on the disposition of quinine in healthy volunteers.

J Pharm Pharmacol. 2009;61(4):439-443. doi:10.1211/jpp/61.04.0004

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752626/>

<sup>67</sup> Maximilian Große, et al

Evidence That Quinine Exhibits Antiviral Activity against SARS-CoV-2 Infection In Vitro

Preprints.org communication Online: 6 July 2020 070102

<https://www.preprints.org/manuscript/202007.0102/v1/download>

<sup>68</sup> Lestari, K., Sitorus, T., Megantara, S. and Levita, J

Molecular Docking of Quinine, Chloroquine and Hydroxychloroquine to Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Receptor for Discovering New Potential COVID-19 Antidote,

J Adv Pharm Edu Res, (2020) 10(2): 1-4.

<https://japer.in/storage/models/article/35pnDAguYFOxpT6iPhlybXNg64ULBZMQIxxvX4aD2WzEEyhkSwvOsU92f9OQ/molecular-docking-of-quinine-chloroquine-and-hydroxychloroquine-to-angiotensin-converting-enzyme-2.pdf>

Ne segue che, poiché il chinino sembra esercitare un'azione antivirale più elevata in vitro contro il SARS-CoV-2 con un profilo di tossicità significativamente migliore e presenta una maggiore biodisponibilità plasmatica rispetto ai suoi derivati chimici (le dosi terapeutiche croniche per il chinino risultano in una concentrazione plasmatica venti volte più alta rispetto alla H-CQN<sup>69</sup>), questo prodotto naturale potrebbe aprire la strada a un trattamento più tollerabile dell'infezione da SARS-CoV-2 e utilizzabile anche per via preventiva<sup>70</sup>.

Il farmaco disponibile è il cloridrato o il solfato di chinina autorizzato per il trattamento della malaria sia per via orale che per via iniettiva, al quale si fa riferimento per la posologia, ad uso off label per il COVID-19.<sup>71</sup>

Per quanto riguarda la tossicologia si deve tenere presente che la somministrazione prolungata di chinino può dar luogo a sintomi di intolleranza (cinconismo) che si manifestano con cefalea, nausea ed altri fenomeni a carico dell'apparato digerente, disturbi auditivi e visivi, disturbi cardiovascolari, manifestazioni cutanee.

Il chinino e i preparati di corteccia di China sono controindicati nei casi di favismo (deficienza di G6PD)<sup>72</sup> e possono provocare fenomeni allergici con manifestazioni cutanee quali orticaria, dermatiti allergiche eczematose, fenomeni che, in soggetti particolarmente sensibili, si possono manifestare anche con l'uso di comuni amari e aperitivi contenenti chinino.<sup>73</sup>

<sup>69</sup> Laaksonen AL, Koskiahde V, Juva K.

Dosage of antimalarial drugs for children with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. A clinical study with determination of serum concentrations of chloroquine and hydroxychloroquine.

Scand J Rheumatol. 1974;3(2):103-8. doi: 10.3109/03009747409115809. PMID: 4608161.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03009747409115809>

Miller DR, Fiechtner JJ, Carpenter JR, Brown RR, Stroshane RM, Stecher VJ.

Plasma hydroxychloroquine concentrations and efficacy in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum. 1987 May;30(5):567-71. doi: 10.1002/art.1780300512. PMID: 3593438.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3593438/>

Compendium.ch „CHININSULFAT Hänseler Drag 250 mg“, Package insert.

<https://compendium.ch/product/1105690-chininsulfat-hanseler-drag-250-mg/mpro>

White NJ.

Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs.

Clin Pharmacokinet. 1985 May-Jun;10(3):187-215. doi: 10.2165/00003088-198510030-00001. PMID: 3893840.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3893840/>

Verdier MC, Bentué-Ferrer D, Tribut O; pour le groupe Suivi Therapeutique Pharmacologique de la Societe Francaise de Pharmacologie et de Therapeutique.

Suivi thérapeutique pharmacologique de la quinine [Therapeutic drug monitoring of quinine].

Therapie. 2011 Nov-Dec;66(6):507-16. French. doi: 10.2515/therapie/2011071. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22186076.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186076/>

<sup>70</sup> Mitchell G Jomsky and Nicholas A Kerna.

Could Low-Dose Quinine Prevent or Treat Coronavirus Infection?

EC Pharmacology and Toxicology 8.4 (2020): 62-64.

<https://www.econicon.com/ecpt/pdf/ECPT-08-00455.pdf>

<https://clinicalresearch.itmat.upenn.edu/clinicaltrial/6428/covid19-efficacy-safety-and-tolerability-of-gls-1200-topical-nasal-spray-in-the-prevention-of-incident-confirmed-symptomatic-sars-cov-2-infection-in-healthcare-personnel/>

<sup>71</sup> [https://www.torrimedica.it/schede-farmaci/chinina\\_solfato\\_nova\\_argentia\\_250\\_mg\\_compresse\\_rivestite/](https://www.torrimedica.it/schede-farmaci/chinina_solfato_nova_argentia_250_mg_compresse_rivestite/)

[https://www.torrimedica.it/schede-farmaci/chinina\\_clagenzia\\_id\\_10\\_f500/](https://www.torrimedica.it/schede-farmaci/chinina_clagenzia_id_10_f500/)

<sup>72</sup> <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166105232>

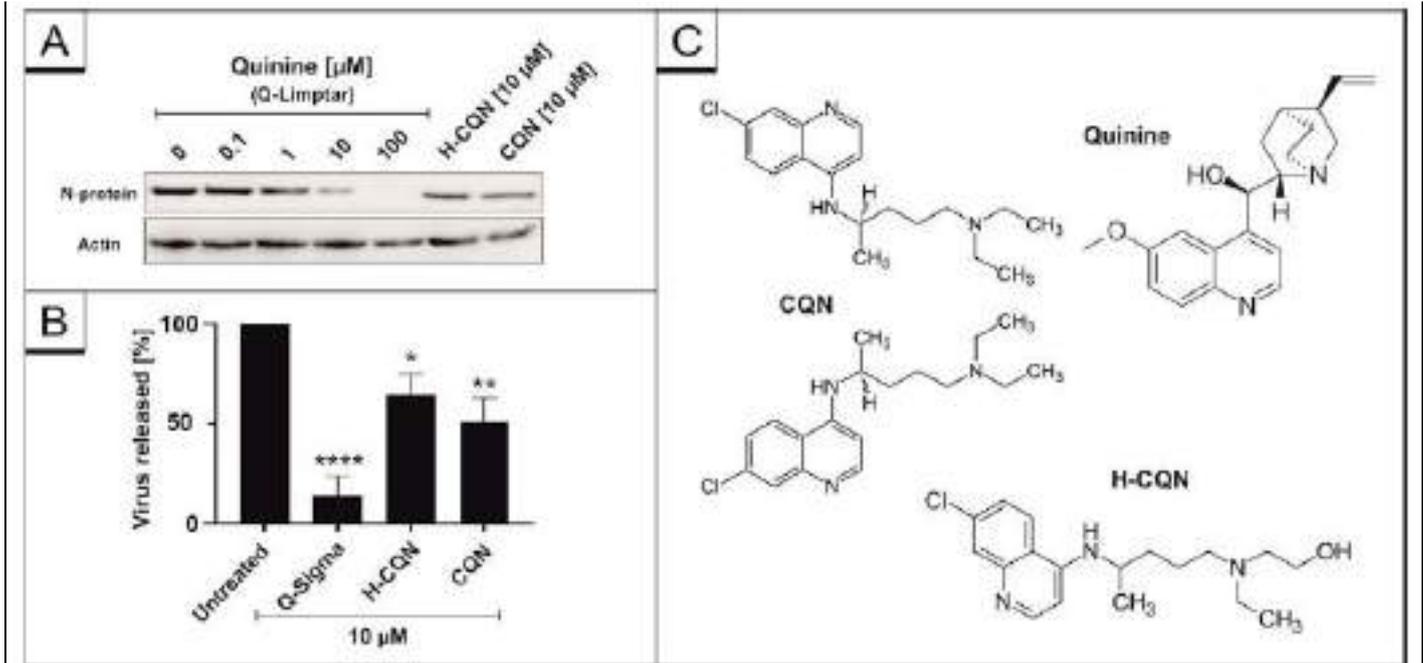
<sup>73</sup> <https://www.torrimedica.it/piante-medicinali/china/>

Bateman DN, Dyson EH.

Quinine toxicity.

Adverse Drug React Acute Poisoning Rev. 1986 Winter;5(4):215-33.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548270/>



<https://www.preprints.org/manuscript/202007.0102/v1/download>

Influenza di chinino, H-CQN e CQN sulla replicazione di SARS-CoV-2 nelle cellule Vero B4. (A) Analisi Western blot delle frazioni virali (N-proteina = Nucleoproteina). Le frazioni cellulari sono state colorate con l'anticorpo  $\beta$ -actina. Il solfato di chinina è stato utilizzato come Q-Limptar (A) o Q-Sigma (B). I supernatanti della coltura cellulare sono stati raccolti a 3 dpi. I virioni sono stati purificati e analizzati mediante Western blot utilizzando un siero di convalescenza SARS-CoV-2. (B) L'analisi densitometrica dell'analisi Western blot è stata eseguita utilizzando AIDA<sup>®</sup>. Analisi di cinque esperimenti indipendenti  $\pm$  deviazione standard (SD) (Q-Sigma  $p < 0,001$ ), tre esperimenti indipendenti  $\pm$  SD (H-CQN  $p = 0,0270$ ) o quattro esperimenti indipendenti  $\pm$  SD (CQN  $p = 0,0039$ ). (C) Strutture molecolari del chinino, H-CQN e CQN.



## AZITROMICINA

L'azitromicina è un antibiotico macrolidico \* comunemente usato per le proprietà antivirali principalmente attribuite al ridotto trasferimento endosomiale dei virioni nonché ad effetti antinfiammatori noti.<sup>74</sup>

<sup>74</sup> Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2) doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106053. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286256/>

Firth A, Prathapan P.

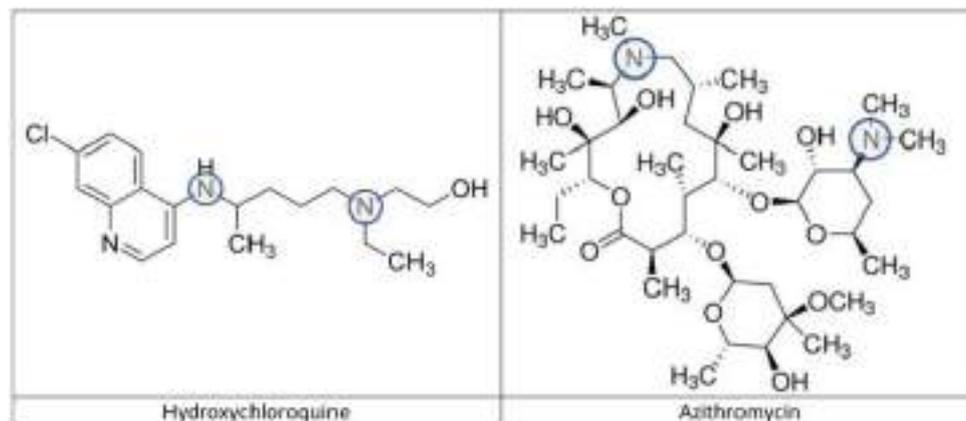
La capacità dell'azitromicina di localizzarsi nei macrofagi e di aumentare l'espressione dell'interferone di tipo I durante l'infezione virale indica un potenziale per promuovere la clearance virale e ridurre lo sviluppo di CRS (sindrome da rilascio di citochine) e MAS (sindrome da attivazione macrofagica).

Questo effetto è però strettamente dipendente dalla tempistica: la somministrazione profilattica o terapeutica in una fase iniziale può impedire l'ingresso virale e l'intervento terapeutico, mentre in una fase avanzata può provocare un effetto deleterio per l'aggravamento dell'immunopatologia <sup>75</sup>.

\* I macrolidi sono una classe di composti naturali che consistono in un anello di lattone macrociclico a 14, 15 o 16 unità a cui possono essere attaccati uno o più desossizuccheri. I macrolidi sono batteriostatici, una proprietà ottenuta attraverso il legame reversibile al sito P sulla subunità 50S del ribosoma batterico. L'eritromicina, il primo macrolide scoperto, è stata ampiamente utilizzata come sostituto della penicillina per i pazienti con una malattia o allergia resistente alla penicillina. L'azitromicina, un derivato dell'eritromicina, è stato concepito per essere assorbito più facilmente con meno effetti collaterali e mostra attività batteriostatica contro batteri sia Gram-positivi che Gram-negativi, comprese le specie *Bordetella pertussis* e *Legionella*.

Come inibitore dell'endocitosi \*, l'azitromicina offre una seconda strategia antivirale contro il SARS-CoV-2. Sin dalla sua prima somministrazione come profilassi per la malaria nel 1998, è stato scoperto che l'azitromicina causa una maggiore compromissione dell'acidificazione lisosomiale rispetto alla cloroquina e non solo può inibire proteoliticamente l'endocitosi in questo modo, ma il suo accumulo all'interno dei vacuoli aumenta la loro pressione osmotica con una più forte vacuolazione dei compartimenti endocitici tardivi rispetto alla cloroquina.

\* L'endocitosi è un percorso chiave per il recupero e il riciclaggio delle proteine e svolge un ruolo fondamentale nell'infezione virale. Dopo il legame con ACE2 o CD147, la proteina SARS-CoV-2 S viene scissa proteoliticamente in due subunità che mediano l'ingresso virale e la replicazione attraverso la via endocitica. Ci sono attualmente tre diversi gruppi di inibitori della via endocitica in fase di test contro il COVID-19: il primo è costituito da agenti lisosomotropici come l'idrossicloroquina; il secondo dagli inibitori diretti della proteasi endosomiale-lisosomiale come E64d; e il terzo dagli inibitori dell'endocitosi mediata dalla clatrina come la clorpromazina. <sup>76</sup>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204663/>

Strutture chimiche di idrossicloroquina e azitromicina. I cerchi indicano i gruppi azotati basici sensibili al pH.

Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic.

Eur J Med Chem. 2020;207:112739. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112739

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434625/>

Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G.

Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines.

Drug Saf. 2020;43(8):691-698. doi:10.1007/s40264-020-00976-7

<sup>75</sup> Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al.

Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice.

Cell Host Microbe. 2016;19(2):181-193. doi:10.1016/j.chom.2016.01.007

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752723/>

<sup>76</sup> Yang N, Shen HM.

Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19.

Int J Biol Sci. 2020;16(10):1724-1731. Published 2020 Mar 15. doi:10.7150/ijbs.45498

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098027/>

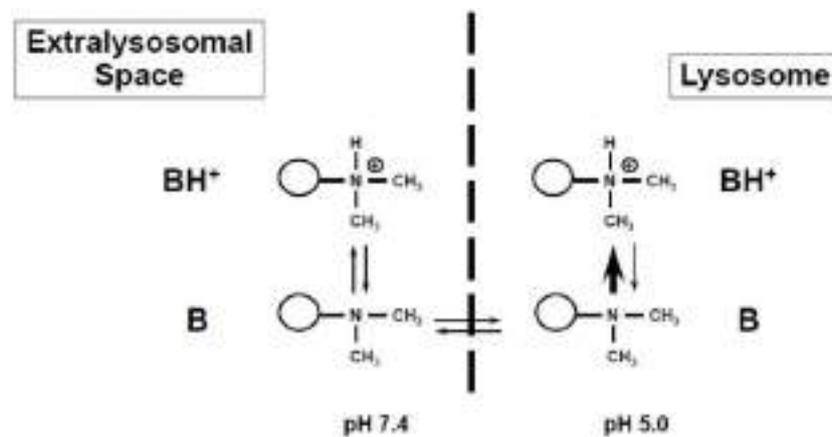
Sebbene i due composti provengano da due classi chimicamente distinte, hanno una somiglianza strutturale che è rilevante dal punto di vista farmacocinetico. Entrambi i composti sono ammine multibasiche con valori di pKa suscettibili alla protonazione nell'intervallo di pH fisiologico.

L'azitromicina ha due gruppi azotati con valori di pKa di 8,1 e 8,8. L'idrossicloroquina ha tre gruppi azotati con valori di pKa di 4,0, 8,3 e 9,7. Tuttavia, solo i due gruppi azotati con i valori più alti (mostrati nei cerchi) sono protonati in condizioni fisiologiche.

Se il pH dell'ambiente in cui si trovano le molecole è più basso (più acido), più gruppi azotati vengono protonati, e questo impedisce alle parti ora cariche di attraversare le membrane. Ciò è particolarmente importante per la distribuzione intracellulare dei farmaci basici tra il citosol (pH circa 7,4) e lo spazio acido lisosomiale (pH circa 5,0).

I composti basici sono in equilibrio tra una forma non ionizzata meno polare (B) che può attraversare le membrane e una forma polare protonata (BH<sup>+</sup>) che non può attraversare facilmente le membrane. Quando il farmaco non ionizzato entra nell'ambiente acido del lisosoma, sarà protonato e "intrappolato" nel lisosoma poiché la forma protonata BH<sup>+</sup> non può diffondersi nel citosol. Di conseguenza, possono accumularsi nei lisosomi alte concentrazioni del composto.

Questo fenomeno è detto "intrappolamento ionico". L'entità di questo accumulo dipende dalla relazione matematica del pKa del composto di interesse, dalla sua permeabilità e dal gradiente di pH tra i due ambienti (es. citosol [pH 7,4] e lisosoma [pH 5,0]). L'accumulo di concentrazioni fino a 250 volte più elevate nei lisosomi può essere spiegato dal meccanismo descritto.<sup>77</sup>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204663/>

Concetto di intrappolamento ionico lisosomiale. I composti basici sono in un equilibrio tra una forma non ionizzata meno polare (B) che può facilmente attraversare le membrane e una forma polare protonata (BH<sup>+</sup>) che non può attraversare facilmente le membrane. Quando il farmaco non ionizzato entra nell'ambiente acido di un lisosoma, sarà protonato e "intrappolato" nel lisosoma poiché la forma protonata BH<sup>+</sup> non può facilmente diffondersi nel citosol. Di conseguenza, alte concentrazioni del composto possono accumularsi nei lisosomi.

L'azitromicina è stata comunemente utilizzata negli studi COVID-19 inizialmente basati su rapporti francesi che dimostrano una durata notevolmente ridotta della diffusione del virus, meno ospedalizzazioni e una mortalità ridotta in combinazione con HCQ rispetto a quelli non trattati.<sup>78</sup>

Questo agente è ben tollerato ma, in maniera simile all'HCQ, può prolungare il QTc in <1% dei pazienti. Le stesse precauzioni di sicurezza per l'HCQ elencate in precedenza vanno estese all'azitromicina con o senza HCQ.

<sup>77</sup> Derendorf H.

Excessive lysosomal ion-trapping of hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):106007. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106007 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204663/>

<sup>78</sup> Lagier JC, Million M, Gautret P.

Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36 doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101791. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315163/>

Million M, Lagier JC, Gautret P.

Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35 doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199729/>

Poiché sia l'HCQ che l'azitromicina hanno rischi modesti ma potenzialmente additivi di prolungamento dell'intervallo QTc, i pazienti con aritmie note o sospette o che assumono farmaci controindicati, dovrebbero sottoporsi ad un esame più approfondito (p. es., rivalutazione di base dell'elettrocardiogramma, studi di imaging, ecc.) prima di ricevere i due farmaci insieme. L'azitromicina per la sua azione antibiotica fornisce una copertura aggiuntiva nei confronti dei batteri patogeni delle vie respiratorie superiori che potenzialmente potrebbero svolgere un ruolo nelle infezioni concomitanti o secondarie. Pertanto, questo agente può proteggere i pazienti con COVID-19 dalla componente batterica della polmonite acquisita in comunità.<sup>79</sup>

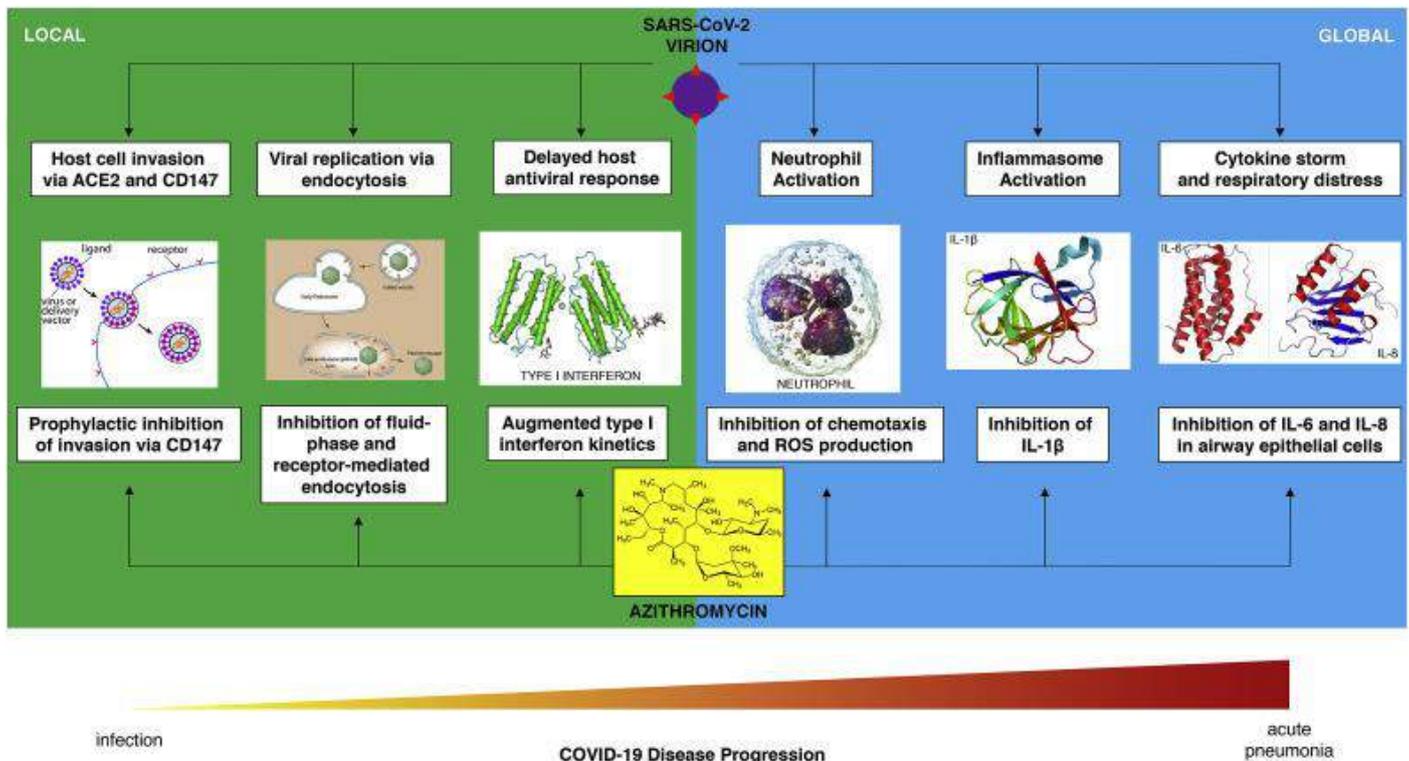
Uno dei tanti schemi di dosaggio è di **250 mg per os / 2 x die per 5 giorni** e può estendersi a 30 giorni per sintomi persistenti o evidenza di superinfezione batterica.

Per riassumere, le proprietà in vivo dell'azitromicina possono essere classificate in quelle che si interfacciano localmente con l'infezione iniziale di SARS-CoV-2 e quelle che modulano globalmente la successiva risposta immunitaria dell'ospite nella malattia COVID-19.

Dopo la somministrazione, l'azitromicina si localizza rapidamente e ad alte concentrazioni nei fagociti e polarizza le sottopopolazioni di macrofagi verso il fenotipo M2 attivato, facilitando la risposta innata dell'ospite all'infezione.

L'azitromicina sovraregola sia IFN $\beta$ , che potenzia la via del segnale dell'interferone di tipo I, sia MDA5 e RIG-I, che ripristinano il sistema di riconoscimento virale dell'ospite.

L'accesso ai processi endocitici dell'ospite, un meccanismo chiave della replicazione virale di SARS-CoV-2, viene inibito a livello endolisomiale e dell'endocitosi mediata dal recettore, probabilmente il CD147. Dopo l'infezione iniziale, la tempesta di citochine e l'iperinfiammazione causano la polmonite da COVID-19; cinquant'anni di utilizzo dei macrolidi per le malattie respiratorie confermano la loro capacità di ridurre l'infiammazione globale, e l'azitromicina è particolarmente nota per i suoi più potenti effetti immunomodulatori e per i minori effetti collaterali rispetto ad altri macrolidi.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434625/>

Profilo farmacologico dell'azitromicina durante la patogenesi della polmonite da COVID-19. A) L'azitromicina inibisce in maniera preventiva l'invasione virale tramite il CD147. B) In quanto agente lisosomotropico, l'azitromicina si accumula e aumenta il pH degli endosomi e dei lisosomi, impedendo la replicazione virale. C) L'azitromicina aumenta la cinetica dell'interferone di tipo I (IFN) dell'ospite durante l'infezione virale. D) La disregolazione del compartimento dei fagociti

<sup>79</sup> Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A.

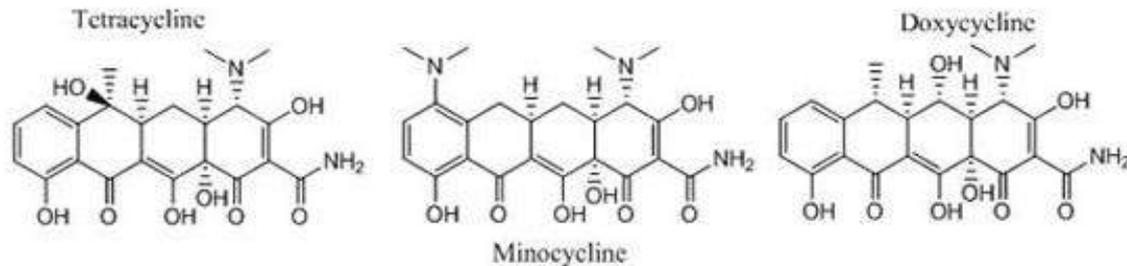
Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis.

BMC Infect Dis. 2017;17(1):385. doi: 10.1186/s12879-017-2495-5.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457549/>

mononucleati (MNP) associati a COVID-19, linfopenia, attivazione dei neutrofili e ipercoagulazione del sangue, possono essere migliorati dall'azitromicina. E) SARS-CoV-2 attiva l'inflammasoma che porta al rilascio aberrante di citochine come IL-1 $\beta$ . L'azitromicina, come macrolide, riduce l'attività dell'inflammasoma e abbassa i livelli di IL-1 $\beta$ . F) Riducendo IL-6, IL-8 e TNF-alfa, l'azitromicina può antagonizzare la sindrome da rilascio di citochine (CRS) associata a COVID-19 e la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

## DOXICICLINA E MINOCICLINA



<https://pharmafactz.com/medicinal-chemistry-of-antibacterial-drugs/>

La **doxiciclina** è un antibiotico appartenente al gruppo delle tetracicline, con molteplici effetti intracellulari che portano alla riduzione della replicazione virale, del danno cellulare e dell'espressione di fattori infiammatori.

Questo farmaco non ha alcun effetto sulla conduzione cardiaca e ha come precauzioni d'uso i disturbi gastrointestinali e l'esofagite.

Come l'azitromicina, la doxiciclina ha il vantaggio di offrire una copertura antibatterica per le coinfezioni nel tratto respiratorio superiore con un alto grado di attività contro molti patogeni respiratori comuni tra cui *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, anaerobi come *Bacteroides* e streptococchi anaerobici/microaerofili e agenti atipici come *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*.

Una delle tante posologie è di **200 mg per os seguito da 100 mg per os /2 volte al dì per 5 giorni** e può prolungarsi a 30 giorni per sintomi persistenti o evidenza di superinfezione batterica. La doxiciclina può essere utile con HCQ per i pazienti in cui non si desidera l'associazione HCQ-azitromicina.<sup>80</sup>

---

<sup>80</sup> Sodhi M, Etmnan M.  
Therapeutic Potential for Tetracyclines in the Treatment of COVID-19.  
Pharmacotherapy. 2020;40(5):487-488. doi:10.1002/phar.2395  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262278/>

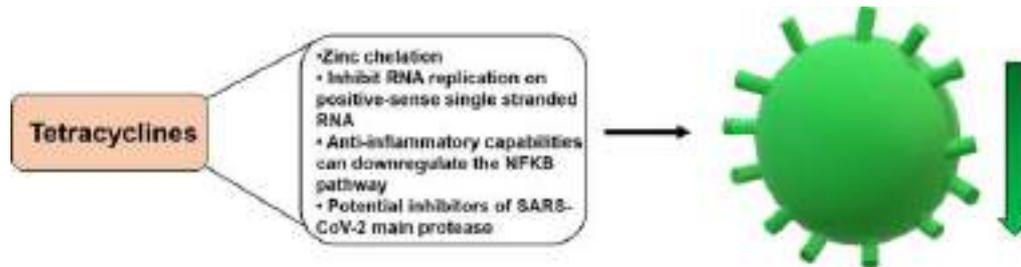
Mosquera-Sulbaran, J.A.,Hernández-Fonseca, H.  
Tetracycline and viruses: a possible treatment for COVID-19?  
Arch Virol (2020). <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04860-8>  
<https://rdcu.be/ca5Xe>

Ailani RK, Agastya G, Ailani RK, Mukunda BN, Shekar R.  
Doxycycline is a cost-effective therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia.  
Arch Intern Med. 1999 Feb 8;159(3):266-70. doi: 10.1001/archinte.159.3.266. PMID: 9989538.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/414576>

Fuoco D.  
Classification Framework and Chemical Biology of Tetracycline-Structure-Based Drugs.  
Antibiotics (Basel). 2012;1(1):1-13. Published 2012 Jun 12. doi:10.3390/antibiotics1010001  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790241/>

Chopra I, Roberts M.  
Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance.  
Microbiol Mol Biol Rev. 2001;65(2):232-260. doi:10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99026/>

Yates PA, Newman SA, Oshry LJ, Glassman RH, Leone AM, Reichel E.  
Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease.  
Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620951053. doi:10.1177/1753466620951053  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476338/>



<https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-020-04860-8>

Potenziati effetti delle tetracicline su SARS-CoV-2. Diverse proprietà delle tetracicline possono potenzialmente ridurre la capacità di SARS-CoV-2 di entrare e riprodursi nella cellula

La **Minociclina** è un altro antibiotico del gruppo delle tetracicline e possiede un'attività ad ampio spettro contro batteri gram-positivi e gram-negativi, *Rickettsia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Plasmodium spp.*, e molte spirochete.

Il farmaco è utilizzato dal 1972 e la sua gamma di applicazioni cliniche include infezioni da microrganismi sensibili e artrite reumatoide. In anni più recenti, diversi studi hanno dimostrato le sue attività non antibiotiche, comprese le proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, anti-apoptotiche, neuroprotettive e antitumorali.

I significativi effetti antinfiammatori e immunomodulatori della minociclina possono offrire potenziali vantaggi nella gestione dei pazienti COVID-19, in particolare per le sue complicanze respiratorie - ARDS e danno multiorgano.

È stato dimostrato che la minociclina riduce significativamente la secrezione di citochine come IL-6, IL-2 e TNF- $\alpha$ , offrendo quindi un potenziale ruolo nel miglioramento della sindrome da rilascio di citochine associata al COVID-19.

È noto che la minociclina si concentra nel miocardio normale e ischemico e ha dimostrato notevoli proprietà citoprotettive cardiache in diversi studi preclinici in virtù delle sue azioni antinfiammatorie, antiapoptotiche, antiossidanti e inibitorie delle metalloproteinasi della matrice.

Anche se usato cronicamente a dosi fino a 200 mg/die, il dosaggio più alto approvato, il farmaco è generalmente sicuro e ben tollerato dai pazienti. Rispetto ad altri membri della classe delle tetracicline, ha un profilo farmacocinetico migliore per l'assorbimento rapido e completo e un'eccellente biodisponibilità orale, lunga emivita, marcata penetrazione nei tessuti e sicurezza anche nelle popolazioni anziane.

Gli effetti avversi comuni, tra cui nausea, vertigini e capogiri lievi, generalmente compaiono immediatamente dopo la somministrazione e sono di breve durata dopo la sospensione. Considerando il fatto che la maggior parte dei pazienti COVID-19 richiederà un trattamento solo per pochi giorni, è improbabile che l'uso della minociclina in questi pazienti comporti significativi problemi di tollerabilità. Tuttavia, a causa del potenziale rischio di teratogenicità, il suo utilizzo nelle donne in gravidanza non è raccomandato.

La minociclina presenta anche vantaggi in termini di costi poiché è un farmaco non brevettato ed è relativamente poco costoso rispetto ad altre alternative attualmente studiate come lopinavir/ritonavir, remdesivir, tocilizumab e altri farmaci biologici.

Data la portata della pandemia COVID-19 fino ad ora e sulla base di proiezioni future, tali vantaggi in termini di costi possono essere cruciali per supportare i sistemi sanitari nazionali sovraccarichi in tutto il mondo, specialmente nei paesi a reddito medio e basso con risorse limitate. Il farmaco è anche immediatamente disponibile rispetto ad alternative come la cloroquina e l'idrossicloroquina.<sup>81</sup>

**Non ha grandi problemi di sicurezza o potenziali interazioni farmacologiche pericolose per la vita, in particolare la cardiotoxicità additiva con HCQ che può verificarsi con l'uso concomitante di HCQ e azitromicina.**

<sup>81</sup> Singh H, Kakkar AK, Chauhan P.

Repurposing minocycline for COVID-19 management: mechanisms, opportunities, and challenges.

Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 Oct;18(10):997-1003. doi: 10.1080/14787210.2020.1782190. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32552044.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1782190>

Francini E, Miano ST, Fiaschi AI, Francini G.

Doxycycline or minocycline may be a viable treatment option against SARS-CoV-2

[published online ahead of print, 2020 Jun 27]. Med Hypotheses. 2020;144:110054. doi:10.1016/j.mehy.2020.110054

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320853/>

Diana G, Strollo R, Diana D, Strollo M, Galassi AR, Crea F.

Cardiac safety and potential efficacy: two reasons for considering minocycline in place of azithromycin in COVID-19 management

[published online ahead of print, 2020 May 7]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;pvaa049. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa049

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239223/>

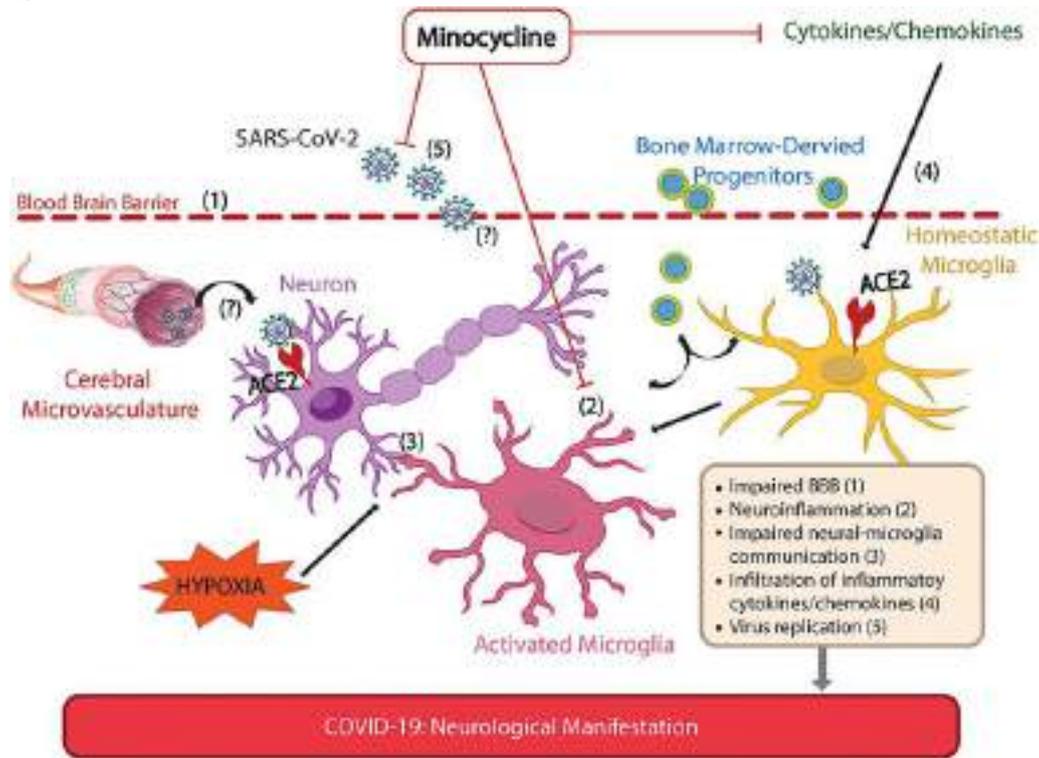
Quindi, la minociclina può essere un candidato ideale per la combinazione con HCQ per risultati migliori in pazienti da moderati a gravi con infezione da COVID-19.<sup>82</sup>

A parte il ruolo per il trattamento del COVID-19 basato sulle proprietà immunomodulatorie, recenti studi di screening in silico hanno mostrato un grande potenziale antivirale della minociclina contro SARS-CoV-2, in particolare la potente azione inibitoria verso M<sup>pro</sup> (la proteasi del SARS-Cov-2).<sup>83</sup>

Un altro effetto molto importante della minociclina è il suo effetto protettivo sul tessuto nervoso attraverso l'inibizione dei mediatori dell'infiammazione e dell'attivazione della microglia.

I dati sperimentali e clinici hanno confermato il potenziale preclinico e clinico della minociclina nel trattamento dell'ictus grazie alle sue proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e antiapoptotiche.

Questi effetti neuroprotettivi lo rendono un valido candidato per la prevenzione e il trattamento delle complicazioni neurologiche dovute al COVID-19.<sup>84</sup>



<sup>82</sup> Gautam SS, Gautam CS, Garg VK, Singh H. Combining hydroxychloroquine and minocycline: potential role in moderate to severe COVID-19 infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Oct 2. doi: 10.1080/17512433.2020.1832889. Epub ahead of print. PMID: 33008280. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2020.1832889>

<sup>83</sup> Bharadwaj S, Lee KE, Dwivedi VD, Kang SG. Computational insights into tetracyclines as inhibitors against SARS-CoV-2 Mpro via combinatorial molecular simulation calculations. *Life Sci*. 2020;257:118080. doi:10.1016/j.lfs.2020.118080 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347340/>

Xiao, Bin. Minocycline Might Be an Adjunctive Therapy Option for the Treatment of COVID-19: In Silico Screening, Structure-affinity Relationship, and Literature Review. Preprint (2020) 10.21203/rs.3.rs-40141/v1. <https://assets.researchsquare.com/files/rs-40141/v1/90f077d9-037e-4aa9-ab15-9120743ddd52.pdf>

<sup>84</sup> Chen Y, Cai Z, Ke Z. Antineuroinflammation of Minocycline in Stroke. *Neurologist*. 2017 Jul;22(4):120-126. doi: 10.1097/NRL.000000000000136. PMID: 28644252.

Lu Y, Xiao G, Luo W. Minocycline Suppresses NLRP3 Inflammasome Activation in Experimental Ischemic Stroke. *Neuroimmunomodulation*. 2016;23(4):230-238. doi: 10.1159/000452172. Epub 2016 Nov 16. <https://www.karger.com/Article/Abstract/452172>

Oliveira AC, Richards EM, Karas MM, Pepine CJ, Raizada MK. Would Repurposing Minocycline Alleviate Neurologic Manifestations of COVID-19? *Front Neurosci*. 2020;14:577780. Published 2020 Sep 30. doi:10.3389/fnins.2020.577780 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7561411/>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.577780/full>

Possibili siti di azione della minociclina per alleviare le manifestazioni neurologiche di Covid-19. Le manifestazioni neurologiche sono state ampiamente riportate nei pazienti con COVID-19 e sono associate a sintomi più gravi. Queste manifestazioni possono derivare da meccanismi diretti e / o indiretti a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2. Il recettore SARS-CoV-2, ACE2, è espresso nei neuroni, nelle cellule gliali ed endoteliali consentendo al virus di infettarsi e diffondersi nel cervello, compromettendo la comunicazione cellulare. Il virus SARS-CoV-2 è stato rilevato nel parenchima cerebrale e vengono mostrate le possibili vie per l'infiltrazione di SARS-CoV-2 come la barriera ematoencefalica compromessa. L'anosmia, un segno comune di infezione da SARS-CoV-2 che riflette il danno ai nervi olfattivi, può illustrare un'altra possibile via di infiltrazione del virus, attraverso i nervi periferici al SNC. Gli effetti indiretti sul SNC includono quelli dell'ipossia indotta da Covid-19 come neuroinfiammazione, alterata comunicazione neurone-microglia, squilibrio autonomo, alterazione del BBB, aumento delle citochine infiammatorie e aumento del rilascio di cellule progenitrici derivate dal BM. Ciò è coerente con gli esperimenti sui roditori che hanno indagato direttamente sul danno cerebrale dovuto all'ipossia. La minociclina, un antibiotico antinfiammatorio che penetra prontamente nel SNC, contrasta la neuroinfiammazione, la replicazione del virus e attenua l'aumento delle citochine pro-infiammatorie. Insieme, queste azioni della minociclina alleviano la neuroinfiammazione indotta dall'ipossia e la compromissione della comunicazione neurale-microglia che può precipitare lesioni neuronali e gliali, prevenendo così potenziali conseguenze neurologiche a lungo termine di COVID-19.

Per il trattamento del COVID-19 è di grande importanza prendere in considerazione l'interazione tra il SARS-Cov-2 e il microbiota gastrointestinale. E' noto da un'ampia documentazione scientifica che nelle feci di pazienti COVID-19 è possibile riscontrare la presenza di RNA del SARS-Cov-2 per tempi prolungati, oltre la negativizzazione nei campioni orofaringei o broncoalveolari, e che l'infezione è associata sia ad uno stato di disbiosi che ad una prognosi peggiore in caso di disbiosi preesistente.<sup>85</sup>

In un recente articolo preprint, Petrillo et al<sup>86</sup> hanno testato la capacità di replicazione in vitro del SARS-Cov-2 in campioni di feci ottenuti da un paziente affetto da COVID-19 e un controllo sano in presenza di antibiotici specifici (metronidazolo, clindamicina, lincomicina, piperacillina+tazobactam, vancomicina, amoxicillina, ampicillina, cefixima, ceftriaxone, meropenem, rifaximina, azithromicina, eritromicina, gentamicina, ciprofloxacina, colistina, levofloxacina, and teicoplanina). La crescita batterica e l'attività metabolica nel campione infetto sono state analizzate e monitorate nel tempo utilizzando SANIST Biotyper secondo il metodo descritto da Cristoni et al.<sup>87</sup> I batteri maggiormente implicati sono risultati essere del genere *Clostridium* ed *Escherichia Coli*.

Tre giorni dopo l'aggiunta dei diversi antibiotici, il carico di RNA SARS-CoV-2 è risultato essere influenzato dalla loro presenza in diversi modi:

- Il carico di SARS-CoV-2 RNA è stato ridotto a livelli trascurabili nelle aliquote trattate con metronidazolo, vancomicina, amoxicillina e azitromicina;
- Il carico di SARS-CoV-2 RNA è diminuito dal 20% all'85% nelle aliquote trattate con piperacillina + tazobactam, ampicillina, cefixime, ceftriaxone, meropenem, gentamicina, ciprofloxacina e teicoplanina. Ad esempio, cefixima ha indotto una diminuzione della carica di RNA virale dell'85%, ciprofloxacina del 61% e teicoplanina del 56%;
- Il carico di SARS-CoV-2 RNA non è diminuito sostanzialmente nelle aliquote trattate con clindamicina, lincomicina, rifaximina, eritromicina, colistina e levofloxacina.

<sup>85</sup> Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al.

Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 20]. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-322294. doi:10.1136/gutjnl-2020-322294  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385744/>

Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al.

Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-955.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237927/>

Trottein F, Sokol H.

Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep*. 2020;32(3):107915. doi:10.1016/j.celrep.2020.107915  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332457/>

<sup>86</sup> Petrillo, Mauro, Brogna, Carlo, Cristoni, Simone, Querci, Maddalena, Piazza, Ornella, & Van den Eede, Guy.

Increase of SARS-CoV-2 RNA load in faecal samples prompts for rethinking of SARS-CoV-2 biology and COVID-19 epidemiology (Version v1). Zenodo. (2020, October 14). <http://doi.org/10.5281/zenodo.4088208>  
<https://zenodo.org/record/4088208#.X7m1wqpKjJA>

<sup>87</sup> Cristoni S, Rossi Bernardi L, Larini M, Natale G, Didomenico N, Varelli M, Conti M, Dorna I, Puccio G.

Predicting and preventing intestinal dysbiosis on the basis of pharmacological gut microbiota metabolism. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2019 Jul 30;33(14):1221-1225. doi: 10.1002/rcm.8461.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013543/>

Questi risultati preliminari evidenziano che il SARS-CoV-2 si replica efficacemente in un terreno di crescita batterica e che la replicazione segue la crescita batterica, portando ad ipotizzare che il SARS-Cov-2 sia in grado di colonizzare i batteri intestinali con un meccanismo d'azione simile ai [Batteriofagi](#)<sup>88</sup>, a conferma dell'efficacia antivirale sul SARS-Cov-2 di alcuni tipi di antibiotici.

Da un ulteriore studio dello stesso gruppo,<sup>89</sup> è stata riscontrata la **produzione di peptidi tossino-simili specifici** \* associati alla replicazione del virus nei batteri intestinali e potenzialmente responsabili di manifestazioni extrapolmonari peculiari per il COVID-19.

I tipi di peptidi tossici trovati assomigliano a conotossine note, fosfolipasi A2, metalloproteinasi, attivatori della protrombina, e fattori della coagulazione solitamente presenti in veleni animali noti per avere un'elevata specificità e affinità verso canali ionici umani, recettori e trasportatori del sistema nervoso come il recettore nicotino dell'acetilcolina.

Evidenze preliminari indicano che sono completamente ridotti a livelli trascurabili nelle aliquote del campione infetto fecale trattate con metronidazolo e vancomicina (dati non mostrati, manoscritto in preparazione).

\* peptidi tossino-simili rilevati nelle urine e nel plasma di pazienti con manifestazioni extrapolmonari, in particolare neurologiche, da COVID-19:

- *conotossine*: è stato dimostrato che molti di questi peptidi modulano l'attività di diversi recettori, incluso canali ionici, recettori nicotinici per l'acetilcolina (nAChRs) ed enzimi (acetilcolina-esterasi) che degradano l'acetilcolina provocando un'alterazione dei livelli di acetilcolina e della trasmissione colinergica. La presenza di peptidi conotossino-simili, potrebbe spiegare l'occorrenza di molti sintomi (come iposmia, ipogeusia e segni tipici della sindrome di Guillain-Barre) osservati in alcuni pazienti con COVID-19.
- *fosfolipasi A2*: questi enzimi idrolizzano i fosfolipidi e portano al rilascio dell'acido fosfolipidico e dell'acido arachidonico, precursore di molti mediatori pro-infiammatori come leucotrieni, trombossani e prostaglandine; come conseguenza, una presenza fuori range del PLA2 attivo può indurre grave infiammazione. Nei veleni di animali la PL A2 agisce come una neurotossina determinando una grave risposta infiammatoria che conduce alla degenerazione del terminale nervoso e del muscolo scheletrico. Il farmaco desametasone è in grado di inibire la sintesi delle prostaglandine e la formazione dei leucotrieni e quindi è plausibile che l'effetto positivo di questo farmaco sui pazienti con COVID-19 sia anche dovuto alla riduzione del peptide simile al PLA2 identificato.
- *metallo-proteinasi*: le metallo-proteinasi presenti nei veleni animali sono enzimi zinco-dipendenti che causano emorragia, mionecrosi locale, danno cutaneo, e reazioni infiammatorie. È stato riportato che pazienti COVID-19 sintomatici hanno livelli significativamente più bassi di zinco rispetto ai controlli e che lo zinco è deficitario in pazienti che sviluppano più complicazioni. La presenza di questo specifico gruppo di peptidi tossino-simili, che sequestra zinco, può essere la ragione per tali livelli significativamente bassi di zinco in pazienti COVID-19 sintomatici.

Sulla base di questa conoscenza, possono trovare il razionale d'uso per inibire il SARS-Cov-2 i medicinali isopatici e immunobiologici \* (ad es. [prodotti linea SANUM](#))

<sup>88</sup> [https://online.scuola.zanichelli.it/lanciotti-files/B01\\_Batteriofagi.pdf](https://online.scuola.zanichelli.it/lanciotti-files/B01_Batteriofagi.pdf)

Stone E, Campbell K, Grant I, McAuliffe O.  
Understanding and Exploiting Phage-Host Interactions.  
Viruses. 2019;11(6):567. Published 2019 Jun 18. doi:10.3390/v11060567  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630733/>

Sausset R, Petit MA, Gaboriau-Routhiau V, De Paepe M.  
New insights into intestinal phages  
[published correction appears in Mucosal Immunol. 2020 Jan 31;]. Mucosal Immunol. 2020;13(2):205-215. doi:10.1038/s41385-019-0250-5  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039812/>

Lawrence D, Baldrige MT, Handley SA.  
Phages and Human Health: More Than Idle Hitchhikers.  
Viruses. 2019;11(7):587. Published 2019 Jun 27. doi:10.3390/v11070587  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669647/>

<sup>89</sup> Brogna, Carlo, Petrillo, Mauro, Cristoni, Simone, Querci, Maddalena, Piazza, Ornella, & Van den Eede, Guy.  
Detection of toxin-like peptides in plasma and urine samples from COVID-19 patients  
(Version v1). Zenodo. (2020, October 27). <http://doi.org/10.5281/zenodo.4139341>  
<https://zenodo.org/record/4139341#.X7m2sqpKjja>

\* la terapia isopatica e immunobiologica è un metodo di cura appartenente alla medicina biologica, che si propone di riequilibrare la simbiosi tra le nostre cellule ed i microrganismi simbiotici. Dato che questa simbiosi e l'ambiente dove vivono le cellule rappresentano fattori fondamentali per restare in salute, la terapia isopatica è adatta per numerosi disturbi e patologie tra cui anche quelle causate dal COVID-19.<sup>90</sup>

## AGENTI ANTIVIRALI

Di seguito si riporta una tabella riassuntiva con gli schemi di trattamento dei farmaci chimici off label e in corso di studio per l'azione antivirale nel trattamento del COVID-19, tratta dall'articolo "COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments".<sup>91</sup>

Seguono le strutture chimiche e una figura rappresentante il meccanismo d'azione dei singoli farmaci.

Per quanto riguarda le reazioni avverse e le precauzioni d'uso si rimanda alle schede tecniche dei singoli prodotti farmaceutici.

<sup>90</sup> <https://vdocuments.site/dr-flavio-tonello-associazione-omeopatica-dulcamara-faculty-of-homeopathy-of-united-kingdom-introduzione-alla-terapia-immunoiopatica-prima-parte-1.html>

<https://fdocuments.in/document/introduzione-alla-terapia-immunoiopatica-seconda-parte-1-dr-flavio-tonello-associazione-omeopatica-dulcamara-faculty-of-homeopathy-of-united-kingdom.html>

He LH, Ren LF, Li JF, Wu YN, Li X, Zhang L.  
Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection.  
Front Microbiol. 2020;11:1388. Published 2020 Jun 9. doi:10.3389/fmicb.2020.01388  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295895/>

<sup>91</sup> Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaeei M, Eslami M.  
A global treatments for coronaviruses including COVID-19.  
J Cell Physiol. 2020;235(12):9133-9142. doi:10.1002/jcp.29785  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273044/>

Alexander SPH, Armstrong JF, Davenport AP, et al.  
A rational roadmap for SARS-CoV-2/COVID-19 pharmacotherapeutic research and development:  
IUPHAR Review 29. Br J Pharmacol. 2020;177(21):4942-4966. doi:10.1111/bph.15094  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267163/pdf/BPH-177-4942.pdf>

Frediansyah, Andri & Tiwari, Ruchi & Khan, Sharun & Dhama, Kuldeep & Harapan, Harapan. (2020).  
Antivirals for COVID-19: A critical review.  
Clinical Epidemiology and Global Health. 10.1016/j.cegh.2020.07.006.  
[https://www.ceghonline.com/article/S2213-3984\(20\)30176-7/fulltext](https://www.ceghonline.com/article/S2213-3984(20)30176-7/fulltext)

Ojha PK, Kar S, Krishna JG, Roy K, Leszczynski J.  
Therapeutics for COVID-19: from computation to practices-where we are, where we are heading to  
[published online ahead of print, 2020 Sep 2]. Mol Divers. 2020;1-35. doi:10.1007/s11030-020-10134-x  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-020-10134-x>

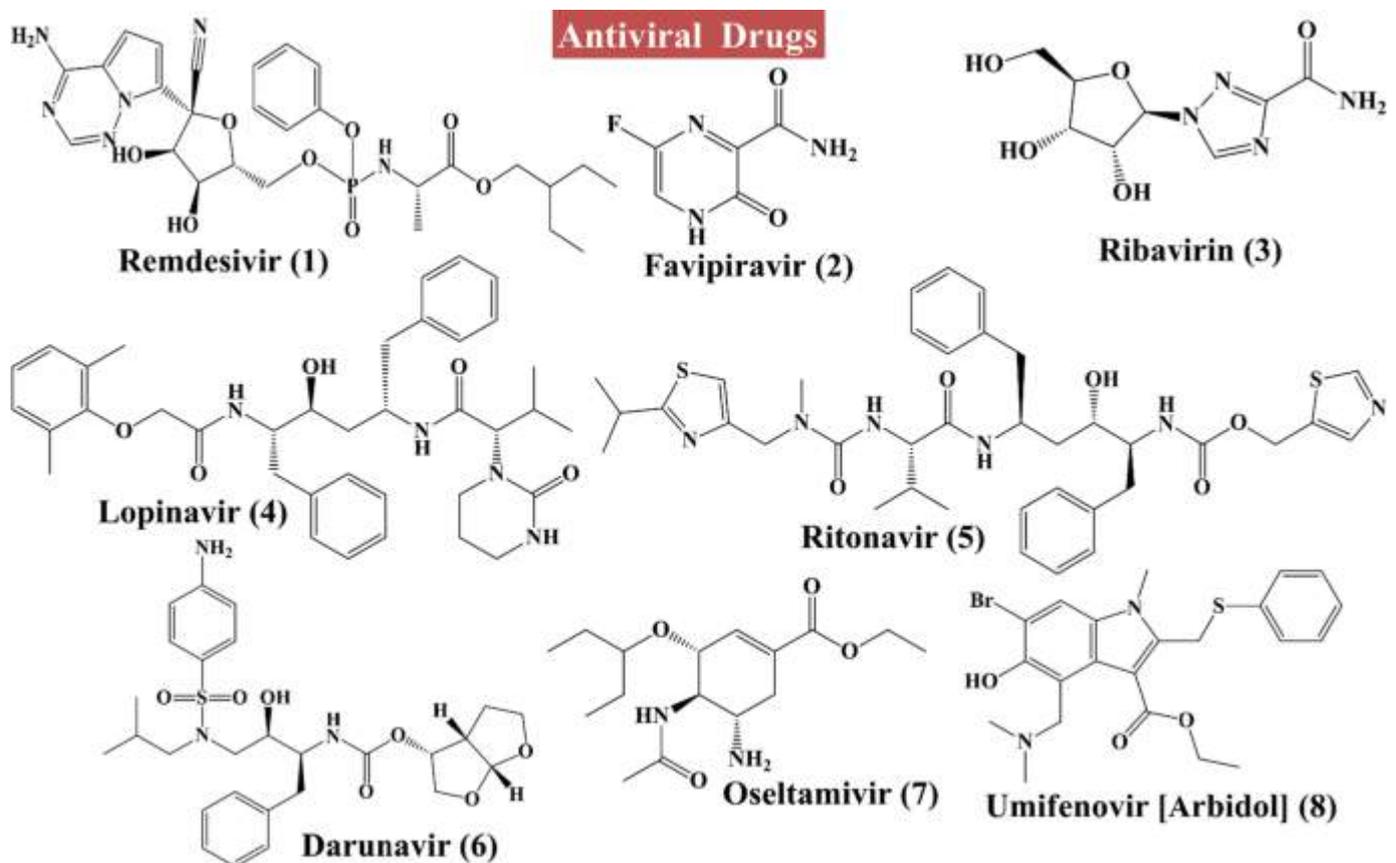
Lisi L, Lacal PM, Barbaccia ML, Graziani G.  
Approaching coronavirus disease 2019: Mechanisms of action of repurposed drugs with potential activity against SARS-CoV-2.  
Biochem Pharmacol. 2020;180:114169. doi:10.1016/j.bcp.2020.114169  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375972/>

Lam S, Lombardi A, Ouanounou A.  
COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments.  
Eur J Pharmacol. 2020;886:173451. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173451  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406477/>

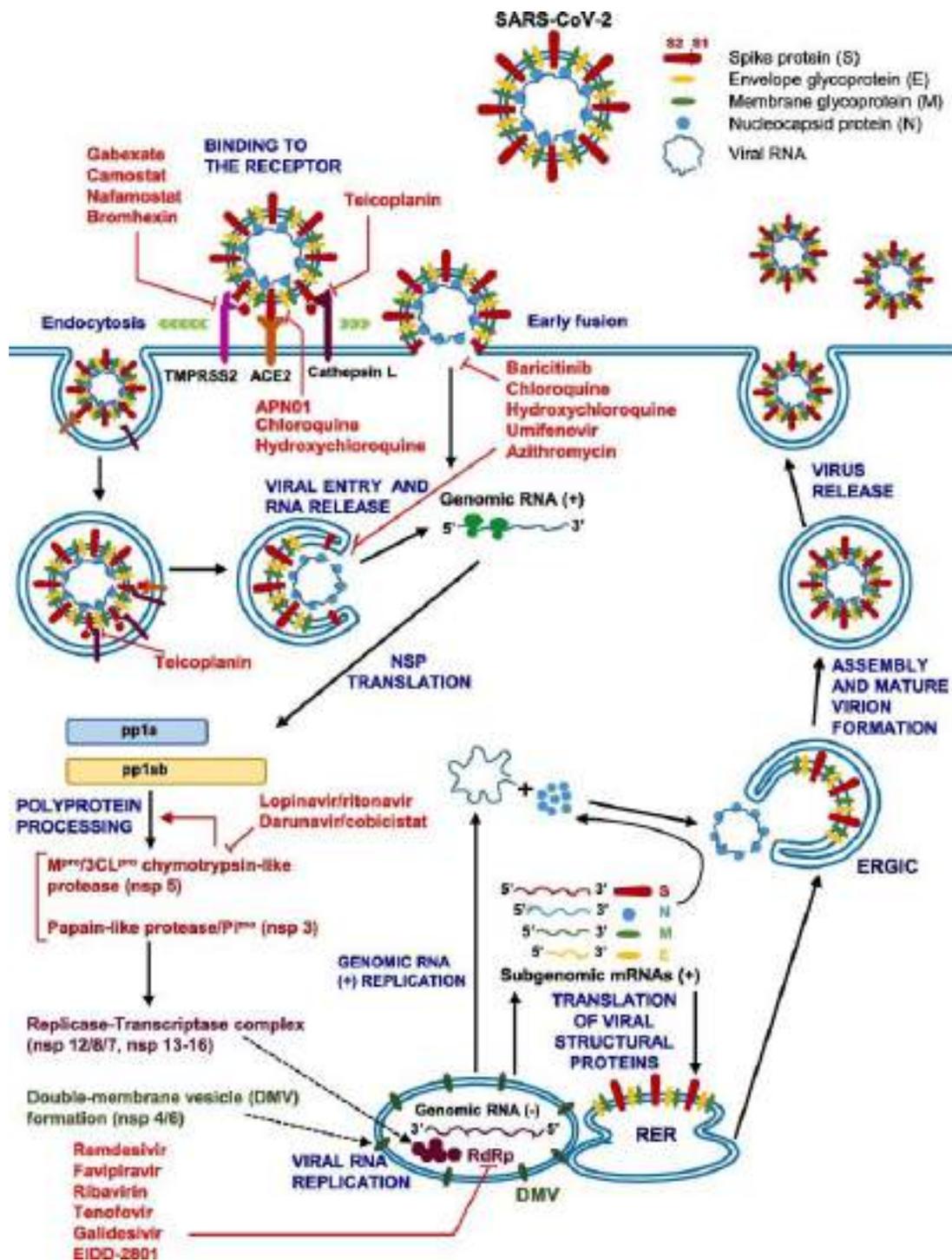
COVID-19 Treatments: Antiviral and Anti-inflammation  
<https://www.medchemexpress.com/literature/article/COVID-19.html>

Drug	Administration	Dosage	Approved indication(s)
<b>Remdesivir</b>	IV	10 day administration; day 1 200 mg QD loading dose, followed by 100 mg QD	None
<b>Ribavirin</b>	Oral	500 mg BID or TID in combination with IFN- $\alpha$ or lopinavir/ritonavir	RSV infection, hepatitis C, bunyavirus, herpesvirus, adenovirus, poxvirus, and some viral hemorrhagic fevers
<b>Lopinavir-ritonavir (Kaletra)</b>	Oral	400mg/100 mg BID for up to 14 days	HIV
<b>Favipiravir</b>	Oral	600 mg BID	Influenza A and B, Ebola virus, Norovirus
<b>Chloroquine (Aralen)</b>	Oral	500 mg orally QD or BID for 5–10 days	Systemic lupus erythematosus (SLW), rheumatoid arthritis (RA), malaria
<b>Hydroxychloroquine (Plaquenil)</b>	Oral	Day 1 400 mg BID, followed by 200 mg BID for 5–10 days Alternative: 200 mg TID for 10 days or 400 mg QD for 5 days	Systemic lupus erythematosus (SLW), rheumatoid arthritis (RA), malaria
<b>Oseltamivir</b>	Oral	75 mg QD	Influenza A and B
<b>Umifenovir (Arbidol)</b>	Oral	200 mg TID for 7–14 days	Influenza A and B

<https://www.medchemexpress.com/literature/article/COVID-19.html>



<https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-020-10134-x>



<https://europepmc.org/article/med/32710969>

Diagramma schematico del ciclo di replicazione di SARS-CoV-2 nelle cellule umane e potenziali bersagli virali di farmaci riproposti che sono stati utilizzati e testati empiricamente in studi clinici per il trattamento COVID-19. Durante il ciclo di replicazione virale, la proteina spike (S) SARS-CoV-2 si lega ad ACE2 nelle cellule ospiti e, dopo la fase di attacco, il processo di ingresso richiede il priming della proteina S da parte di proteasi cellulari (cioè TMPRSS2, cathepsina L, furina). La fusione del virus e delle membrane cellulari avviene probabilmente sia a livello della membrana plasmatica (fusione precoce) che a livello endosomiale (endocitosi), dopodiché avviene il rilascio del nucleocapside nel citoplasma. La maggior parte della sequenza del genoma virale viene tradotta direttamente per produrre le poliproteine pp1a e pp1ab, che vengono elaborate dalle proteasi virali (3CLpro / Mpro, PLpro) in 16 proteine non strutturali (nsps), inclusa la RNA polimerasi RNA dipendente (RdRp) e altre proteine per formare il complesso di replicazione-trascrizione, che è ancorato a vescicole a doppia membrana (DMV) integrate in una rete reticolo-vescicolare di membrane del reticolo endoplasmatico modificate. La RdRp virale sintetizza un RNA a filamento negativo complementare a tutta lunghezza come stampo per la produzione del genoma a filamento positivo della progenie del virus e un insieme di mRNA subgenomici derivanti da intermedi di RNA a senso negativo (non mostrati). Gli mRNA subgenomici sono tradotti in proteine strutturali nel reticolo endoplasmatico ruvido (RER) [proteine spike (S), membrana (M), busta (E)] o nel citosol [proteina nucleocapsid (N)]. La S, la E e la M si muovono lungo il compartimento intermedio del reticolo endoplasmatico-Golgi (ERGIC). L'RNA genomico virale è incapsulato dalla proteina nucleocapsid N e, successivamente, germoglia nell'ERGIC e acquisisce una membrana contenente le proteine strutturali S, E e M. Infine, il virus viene rilasciato per esocitosi. Le frecce rosse smussate indicano i potenziali bersagli dei farmaci elencati. Vedere il testo per ulteriori dettagli.

Per i trattamenti antivirali fitoterapici e di medicina funzionale si rimanda ai documenti divulgati precedentemente sull'argomento.<sup>92</sup>

## 3) IMMUNOMODULAZIONE

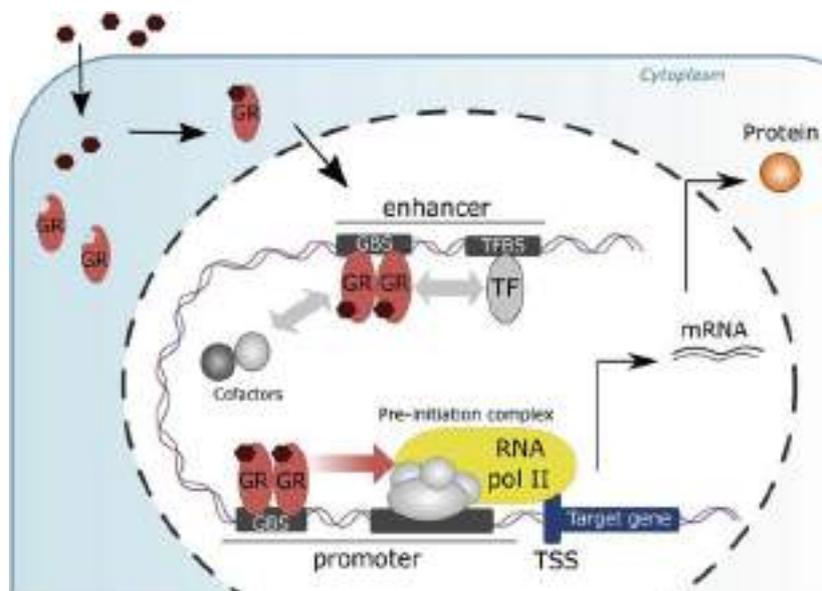
### CORTICOSTEROIDI

#### Meccanismo di azione

I corticosteroidi sono ormoni endogeni prodotti nella corteccia surrenale od ottenuti per sintesi chimica.

I corticosteroidi, detti anche ormoni corticosurrenali o corticoidi, sono un gruppo di ormoni steroidei sintetizzati nella corteccia del surrene. In base alla loro funzione fisiologica, vengono suddivisi in tre famiglie, i **glucocorticoidi** - così chiamati per la loro importanza nel metabolismo del glucosio - i **mineralcorticoidi** - attivi nel bilancio dei sali minerali, in particolare del sodio e del potassio - e gli **ormoni sessuali**.

I glucocorticoidi, dopo essere entrati nelle cellule, si legano ai recettori intracellulari (GR) e traslocano nel nucleo dove interagiscono con i siti di legame del GR (GBS) nel promotore e/o nelle regioni di potenziamento. Il GR legato al genoma, insieme ai cofattori e ad altri fattori di trascrizione legati ai siti di legame del fattore di trascrizione (TFBS), influenza il reclutamento e l'attività della RNA polimerasi II per regolare l'espressione del suo gene bersaglio



[https://www.researchgate.net/figure/Signaling-pathway-of-the-glucocorticoid-receptor-Unbound-glucocorticoid-receptor-GR\\_fig1\\_311075263](https://www.researchgate.net/figure/Signaling-pathway-of-the-glucocorticoid-receptor-Unbound-glucocorticoid-receptor-GR_fig1_311075263)

I glucocorticoidi aumentano la produzione di composti antinfiammatori, come annessina-1, SLP1, MOP-1, I $\kappa$ B- $\alpha$ , GILZ e ossido nitrico sintasi, e ad alte dosi riducono la produzione di composti pro-infiammatori, tra cui le citochine, le chemochine, le molecole di adesione e gli enzimi proinfiammatori, come la fosfolipasi A2 e la cicloossigenasi.

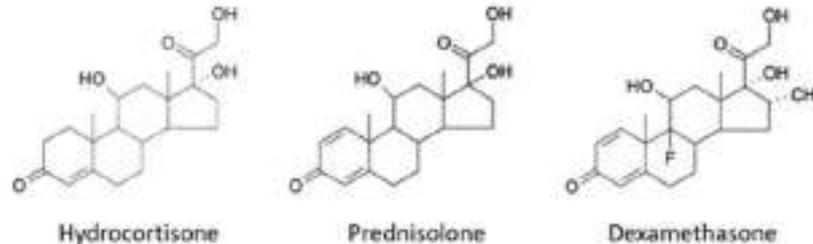
Le conseguenze dell'azione dei glucocorticoidi sono molto ampie e comprendono: la mobilitazione del glucosio attraverso un aumento della gluconeogenesi, che causa iperglicemia e quindi una maggiore secrezione di insulina e conservazione del glicogeno; redistribuzione del grasso corporeo; ripartizione delle proteine; neutrofilia, linfopenia e immunosoppressione.

L'immunosoppressione deriva in parte dall'inibizione delle chinasi responsabili della produzione di citochine e in parte dall'inibizione del fattore di trascrizione nucleare NF- $\kappa$ B, che stimola la trascrizione di citochine, chemochine e altre molecole nella

<sup>92</sup> <https://rinascimentoitalia.it/approfondimenti-tematici/>  
<https://www.studiesalute.it/salute>

via infiammatoria. I glucocorticoidi inducono anche l'istone deacetilasi (HDAC2) attivando fattori di trascrizione come CREB, AP-1 e NF-κB. Questo attiva la cromatina, che aumenta la trascrizione genica.

I glucocorticoidi aumentano l'apoptosi nelle cellule infiammatorie come eosinofili, linfociti T, mastociti e macrofagi, riducendo le risposte immunitarie cellulari e la produzione di citochine.<sup>93</sup>



## Corticosteroidi e COVID-19

Le manifestazioni del COVID-19 che richiedono il ricovero in ospedale e che potrebbero portare a un danno multiorgano sono attribuite a una tempesta di citochine.

Il profilo caratteristico di un paziente gravemente malato di COVID-19 include leucocitosi con relativa neutropenia.

Questi pazienti hanno livelli sierici più elevati di citochine (cioè TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10) e proteina C-reattiva rispetto agli individui di controllo. Tra i pazienti con COVID-19, i livelli sierici di IL-6 e IL-10 appaiono ancora più elevati nei pazienti critici.<sup>94</sup>

Come per qualsiasi stato infiammatorio acuto, ci si aspetta che il trattamento precoce con immunomodulatori dia un beneficio maggiore.<sup>95</sup> Nel COVID-19, alcuni dei primi sintomi respiratori sono congestione nasale, tosse e respiro sibilante, caratteristiche dovute all'eccessiva infiammazione e all'attivazione delle citochine.

**L'uso precoce di corticosteroidi è un intervento razionale per i pazienti con COVID-19 con queste caratteristiche, come lo sarebbero nell'asma acuto o nella malattia reattiva delle vie aeree.<sup>96</sup>**

<sup>93</sup> Dexamethasone

<https://www.cebm.net/covid-19/dexamethasone/>

<sup>94</sup> Han H, Ma Q, Li C, et al.

Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors.

Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1123-1130. doi:10.1080/22221751.2020.1770129

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473317/>

<sup>95</sup> Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S.

Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment.

Clin Rheumatol. 2020;39(7):2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260446/>

Lam S, Lombardi A, Ouanounou A.

COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments.

Eur J Pharmacol. 2020;886:173451. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173451

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406477/>

Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB.

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.

JAMA. 2020 May 12;323(18):1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019. PMID: 32282022.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2020.6019>

<sup>96</sup> Kolilekas L, Loverdos K, Giannakaki S, et al.

Can steroids reverse the severe COVID-19 induced "cytokine storm"?

[published online ahead of print, 2020 Jun 12]. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.26165. doi:10.1002/jmv.26165

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307112/pdf/JMV-9999-na.pdf>

Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A.

Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective.

Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):971-978. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320713/>

Yang JW, Yang L, Luo RG, Xu JF.

Lo studio RECOVERY ha randomizzato 6425 pazienti ospedalizzati con COVID-19 in un rapporto 2: 1 con desametasone 6 mg PO/EV al giorno per un massimo di 10 giorni e ha riscontrato una riduzione della mortalità con il desametasone (HR = 0,65, IC 95% 0,51-0,82, P <0,001).<sup>97</sup>

**Un potenziale schema di dosaggio per i pazienti ambulatoriali a partire dal quinto giorno o all'inizio della respirazione i sintomi sono prednisone 1 mg/kg somministrato giornalmente per 5 giorni con o senza successiva riduzione graduale.**

Il trattamento con corticosteroidi è un'arma a doppio taglio, che può esacerbare un'eccessiva risposta immunitaria. Sulla base di questo meccanismo, l'uso clinico dei corticosteroidi dovrebbe essere molto cauto.

La linfopenia potrebbe essere un fattore critico associato alla gravità della malattia e alla mortalità.<sup>98</sup> Guo e i suoi colleghi hanno dimostrato che nella polmonite virale i conteggi assoluti dei linfociti T CD3<sup>+</sup>, dei linfociti T CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> e dei linfociti T CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> nei pazienti deceduti erano significativamente inferiori rispetto ai sopravvissuti<sup>99</sup>, suggerendo che la funzione immunitaria cellulare degli individui con la polmonite virale grave era significativamente inibita.

Nel COVID-19 fatale, l'autopsia ha rilevato che i conteggi dei linfociti T CD4 e CD8 erano sostanzialmente ridotti e iperattivati. Ulteriori ricerche hanno dimostrato che la concentrazione di CCR6<sup>+</sup> Th17 altamente pro-infiammatorio nelle cellule T CD4 aumentata e sono state trovate alte concentrazioni di granuli citotossici nelle cellule T CD8.

Questi risultati implicano che l'eccesso di attivazione delle cellule T, con l'elevazione di Th17 ed elevata citotossicità delle cellule T CD8 può spiegare il danno immunitario grave.

**Per questi pazienti, l'uso di corticosteroidi può inibire l'immunità dei linfociti T e portare a una replicazione virale persistente e conseguenti ritardi nella clearance.<sup>100</sup>**

---

Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond  
[published online ahead of print, 2020 Jun 27]. Clin Microbiol Infect. 2020;26(9):1171-1177. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.020  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320691/>

Ye Z, Wang Y, et al  
Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis.  
CMAJ. 2020 Jul 6;192(27):E756-E767. doi: 10.1503/cmaj.200645. Epub 2020 May 14. PMID: 32409522.  
<https://www.cmaj.ca/content/192/27/E756.long>

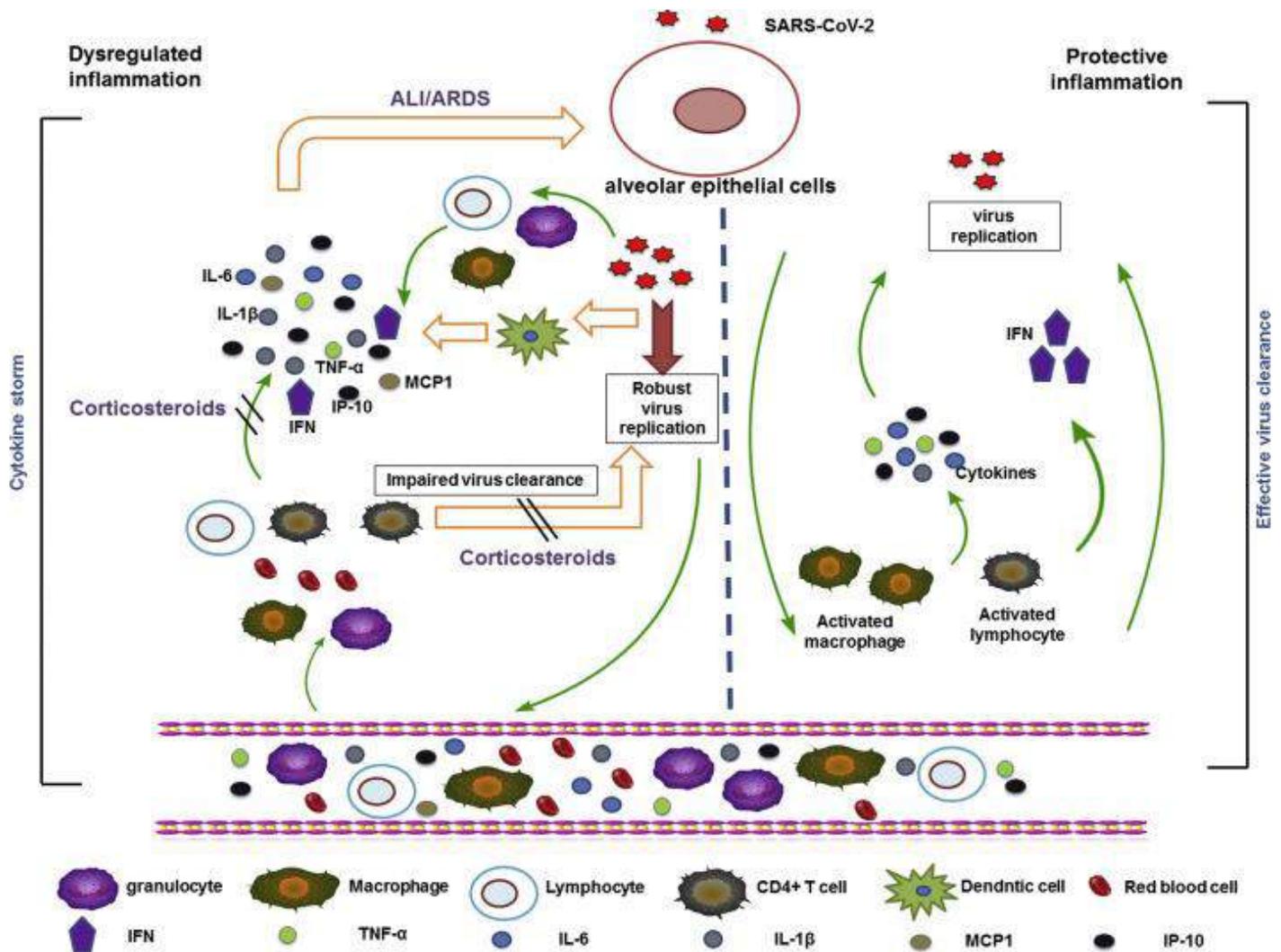
<sup>97</sup> Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). Dexamethasone results.  
<https://www.recoverytrial.net/results/dexamethasone-results>. Accessed June 29, 2020

No authors listed  
Dexamethasone for COVID-19: preliminary findings.  
Drug Ther Bull. 2020 Sep;58(9):133. doi: 10.1136/dtb.2020.000045. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690491.  
<https://dtb.bmj.com/content/58/9/133.long>

<sup>98</sup> Fathi N, Rezaei N.  
Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities.  
Cell Biol Int. 2020;44(9):1792-1797. doi:10.1002/cbin.11403  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283672/>

<sup>99</sup> Guo L, Wei D, Zhang X, et al.  
Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score  
[published correction appears in Front Microbiol. 2020 Jun 09;11:1304]. Front Microbiol. 2019;10:2752. Published 2019 Dec 3. doi:10.3389/fmicb.2019.02752  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901688/>

<sup>100</sup> Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, et al.  
Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients.  
Respir Physiol Neurobiol. 2020;280:103492. doi:10.1016/j.resp.2020.103492  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351052/>



Per l'uso dei corticosteroidi si rimanda alla linea guida recentemente pubblicata dall'OMS il 02.09.2020 <sup>101</sup>

## COLCHICINA

### Meccanismo d'azione

La colchicina è un alcaloide tricyclico che viene estratto dalla pianta *Colchicum autumnale*.

La colchicina agisce come un potente inibitore della polimerizzazione della tubulina per l'elevata affinità alla subunità β-tubulina. I microtubuli sono l'elemento chiave del citoscheletro e sono coinvolti in molteplici processi cellulari come il mantenimento della forma della cellula, il trasferimento di sostanze intracellulari, la secrezione di citochine e chemochine, la migrazione cellulare, la regolazione dei canali ionici e la divisione cellulare.

La colchicina è anche una sostanza antimitotica che blocca la divisione cellulare durante la metafase: quando la colchicina si lega alla tubulina, la conformazione diritta delle subunità eterodimeriche della αβ-tubulina viene persa risultando in eterodimeri della tubulina curva. I contatti laterali tra subunità αβ adiacenti che sono necessari per mantenere l'interazione tra di loro vengono persi e, quando i contatti laterali diminuiscono, i microtubuli si smontano.

<sup>101</sup> Corticosteroids for COVID-19  
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>

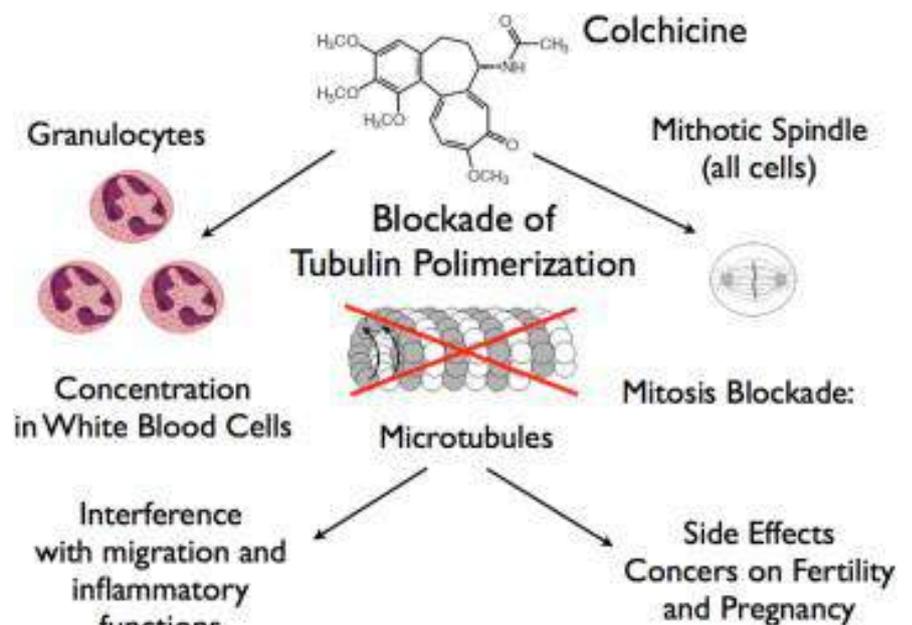
La colchicina può anche modificare i canali anionici voltaggio-dipendenti delle membrane mitocondriali, limitando così il metabolismo mitocondriale e ha un effetto aggiuntivo sulla chemiotassi delle cellule infiammatorie come neutrofili e monociti e sul trasporto intracellulare di vescicole come endosomi ed esosomi.

Inoltre inibisce l'espressione di E-selectina, una molecola di adesione importante per legare i leucociti alle cellule endoteliali e il reclutamento di monociti e neutrofili nel tessuto infiammato.

Infine, la colchicina riduce la produzione di radicali liberi, come il superossido nei neutrofili. È stata anche associata all'inibizione dell'inflammasoma, sopprimendo così l'attivazione della caspasi-1 e il successivo rilascio di IL-1 $\beta$  e IL-18.

Gli effetti collaterali più comuni sono gastrointestinali (nausea, vomito e in particolare diarrea dose-correlata) che si verificano nel 5-10% dei pazienti. La tossicità della colchicina è dovuta alle sue proprietà antimitotiche e può causare una disfunzione multiorgano; tuttavia risulta essere sicuro se usato secondo le linee guida terapeutiche stabilite e la tossicità è rara se non vengono superate le dosi raccomandate.<sup>102</sup>

Nel sangue circa il 40% della colchicina si lega all'albumina. Si verificano picchi di concentrazione plasmatica 1h dopo la somministrazione e gli effetti antinfiammatori massimi si sviluppano nel periodo 24-48h basato sull'accumulo intra-leucocitario. La colchicina raggiunge concentrazioni molto più elevate nei leucociti che nel plasma e vi persiste per diversi giorni dopo l'ingestione. Tutto ciò spiega in parte il suo rapido blocco delle malattie infiammatorie acute come la gotta e nella pericardite ricorrente idiopatica.



<https://www.semanticscholar.org/paper/Colchicine-for-pericarditis.-Imazio/5e211189c353e3aa4b2699bbad7ed0ad44a277de>

<sup>102</sup> Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB.

Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses.  
Semin Arthritis Rheum. 2015;45(3):341-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656054/>

Imazio M.

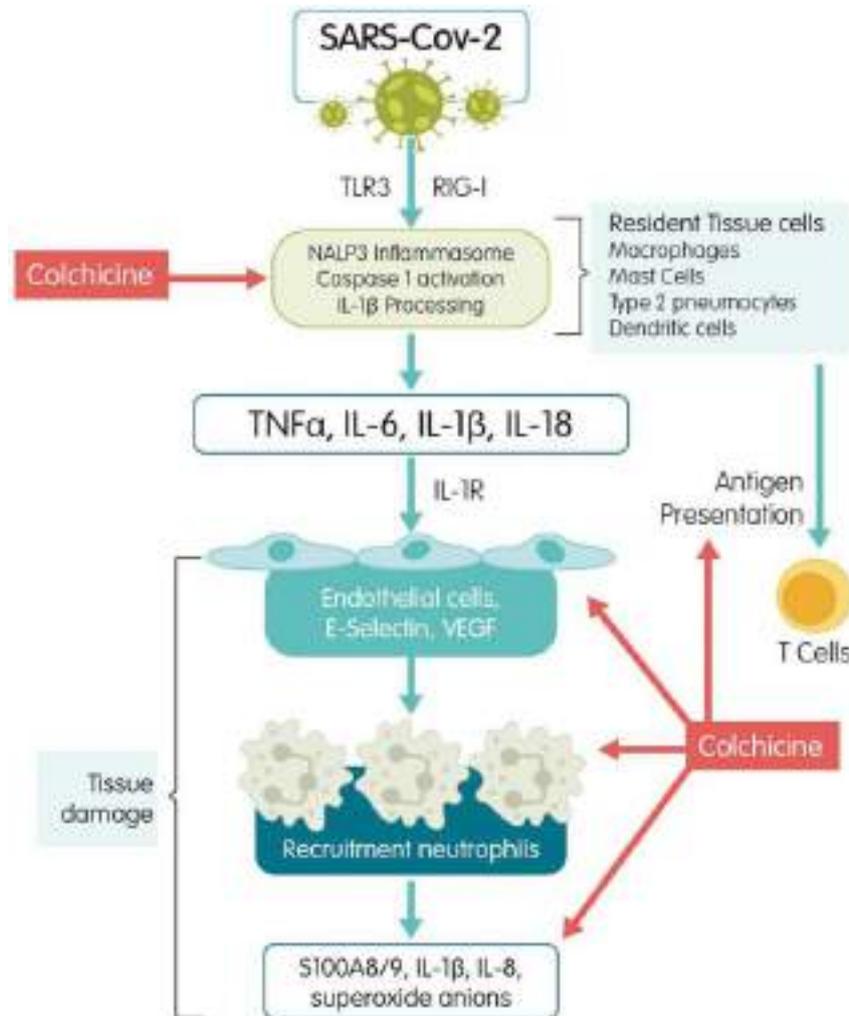
Colchicine for pericarditis.  
Trends Cardiovasc Med. 2015 Feb;25(2):129-36. doi: 10.1016/j.tcm.2014.09.011. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25454379.  
<https://www.semanticscholar.org/paper/Colchicine-for-pericarditis.-Imazio/5e211189c353e3aa4b2699bbad7ed0ad44a277de>

## Colchicina e COVID-19

Lo studio randomizzato in aperto GRECCO-19 condotto su 105 pazienti ospedalizzati con COVID-19 ha rilevato che la colchicina era associata a una riduzione dei livelli di D-dimero e ad un miglioramento degli esiti clinici.<sup>103</sup>

Poiché il profilo di sicurezza a breve termine è ben noto, si può tenere presente questo agente insieme ai corticosteroidi nel tentativo di ridurre gli effetti della tempesta di citochine.

Si può prendere in considerazione uno schema di dosaggio di **1,2 mg per os, seguito da 0,6 mg per os/2 volte al dì per 3 settimane.**



<https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X20301078>

<sup>103</sup> Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al.

Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial.

JAMA Netw Open. 2020;3(6):e2013136. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315286/>

Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L.

Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use

[published online ahead of print, 2020 Jul 18]. Curr Pharmacol Rep. 2020;1-9. doi:10.1007/s40495-020-00225-6

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367785/>

Montealegre-Gómez G, et al.

Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients.

Reumatol Clin. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.001>

<https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X20301078>

Christos Angelidis et al

Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action,

Current Pharmaceutical Design (2018) 24: 659. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180123110042>

<https://www.eurekaselect.com/159288/article>

## I CANNABINOIDI COME IMMUNOMODULATORI <sup>104</sup>

In un recente articolo,<sup>105</sup> è stato riportato che gli estratti di *Cannabis sativa* ad alto contenuto di cannabidiolo (CBD) sottoregolano l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e l'enzima transmembrana serina proteasi 2 (TMPRSS2), recettori cruciali negli epitelii orali, polmonari e intestinali, importanti vie di invasione del SARS-CoV2.

Poichè i prodotti ad alto contenuto di cannabidiolo sono in grado di ridurre gli enzimi ACE2 e TMPRSS2, gli autori ne suggeriscono l'uso come collutori, come strategia preventiva nell'infezione da COVID-19 per limitare il contagio del SARS-CoV2 negli ospiti sensibili.

Sebbene questo articolo avanzi il concetto che i prodotti contenenti cannabinoidi possono servire come trattamento preventivo per uso topico, ci sono prove che supportano che le attività immunomodulatorie del cannabidiolo svolgano un ruolo anche nelle fasi successive della malattia e nelle sequele post-infettive.

Il cannabidiolo è un fitocannabinoide non psicotropo, ed è considerato una delle molecole in corso di studio più interessanti nel campo della farmacologia, in quanto esercita una vasta gamma di effetti terapeutici, e può agire come anticonvulsivante, sedativo, ipnotico, antipsicotico, antitumorale, antinfiammatorio, neuroprotettore, antiossidante e immunomodulatore <sup>106</sup>.

---

<sup>104</sup> Esposito G, Pesce M, Seguella L, et al.

The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Jun 10].  
Br J Pharmacol. 2020;10.1111/bph.15157. doi:10.1111/bph.15157  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300643/pdf/BPH-9999-na.pdf>

El Biali M, Broers B, Besson M, Demeules J:  
Cannabinoids and COVID-19.  
Med Cannabis Cannabinoids 2020. doi: 10.1159/000510799  
<https://www.karger.com/Article/Pdf/510799>

Wang, B.; Kovalchuk, A.; Li, D.; Ilnytskyi, Y.; Kovalchuk, I.; Kovalchuk, O.  
In Search of Preventative Strategies: Novel Anti-Inflammatory High-CBD *Cannabis Sativa* Extracts Modulate ACE2 Expression in COVID-19 Gateway Tissues.  
*Preprints* 2020, 2020040315 (doi: 10.20944/preprints202004.0315.v1)  
<https://www.preprints.org/manuscript/202004.0315/v1>

Nelson KM, et al  
The Essential Medicinal Chemistry of Cannabidiol (CBD).  
J Med Chem. 2020 Nov 12;63(21):12137-12155. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00724. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32804502; PMCID: PMC7666069.  
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.0c00724>

Mabou Tagne A, Marino F, Legnaro M, Luini A, Pacchetti B, Cosentino M.  
A Novel Standardized Cannabis sativa L. Extract and Its Constituent Cannabidiol Inhibit Human Polymorphonuclear Leukocyte Functions.  
Int J Mol Sci. 2019;20(8):1833. Published 2019 Apr 13. doi:10.3390/ijms20081833  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515348/>

Khodadadi H, Salles ÉL, Jarrahi A, et al.  
Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA.  
Cannabis Cannabinoid Res. 2020;5(3):197-201. Published 2020 Sep 2. doi:10.1089/can.2020.0043  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7480719/>

Onaivi ES, Sharma V.  
Cannabis for COVID-19: can cannabinoids quell the cytokine storm?  
Future Sci OA. 2020;6(8):FSO625. Published 2020 Aug 13. doi:10.2144/fsoa-2020-0124  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7451410/>

Sexton M.  
Cannabis in the Time of Coronavirus Disease 2019: The Yin and Yang of the Endocannabinoid System in Immunocompetence.  
J Altern Complement Med. 2020 Jun;26(6):444-448. doi: 10.1089/acm.2020.0144. Epub 2020 May 7.  
[https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2020.0144?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2020.0144?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)

<sup>105</sup> Wang, B., Kovalchuk, A., Dongping, L., Ilnytskyi, Y., Kovalchuk, I., & Kovalchuk, O.  
In search of preventative strategies: Novel antiinflammatory high-CBD Cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues  
Preprints, (2020). 2020040315. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0315.v1>

<sup>106</sup> Iffland K, Grotenhermen F.  
An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies.  
Cannabis Cannabinoid Res. 2017;2(1):139-154. Published 2017 Jun 1. doi:10.1089/can.2016.0034  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5569602/>

Rodriguez-Martin NM, Montserrat-de la Paz S, Toscano R, et al.  
Hemp (Cannabis sativa L.) Protein Hydrolysates Promote Anti-Inflammatory Response in Primary Human Monocytes.

Una formulazione a base di CBD e 30 terpeni (NT-BRL™) estratti dalla *Cannabis sativa* è stata testata in vitro per valutarne gli effetti inibitori sul rilascio di citochine infiammatorie ed è stato riscontrato che esercita un'inibizione dose-dipendente della secrezione di citochine indotta da LPS, due volte più efficace del desametasone, a conferma del potente effetto antinfiammatorio.<sup>107</sup>

Tale attività farmacologica pleiotropica è stata testata in varie condizioni patologiche, comprese le malattie respiratorie simili al distress respiratorio indotto da COVID-19.

Il danno polmonare acuto si riferisce a una forma caratteristica di malattia polmonare parenchimale, caratterizzata da infiltrati polmonari bilaterali, vasculite alveolo-capillare con infiltrazione di neutrofili e rilascio di citochine proinfiammatorie, paragonabile al COVID-19.

Agendo sui recettori dell'adenosina A2A, il cannabidiolo provoca un marcato miglioramento della ridotta funzionalità polmonare, quale conseguenza di una significativa riduzione della migrazione dei leucociti nel polmone, accompagnata da una marcata inibizione sia delle citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$  e IL-6) che delle chemochine (MCP-1/ MIP-2/CXCL2).<sup>108</sup>

Il cannabidiolo e altri cannabinoidi esercitano la loro attività attraverso l'interazione con i PPAR nucleari<sup>109</sup>. I PPAR appartengono alla famiglia dei recettori ormonali nucleari e la loro attività è regolata da steroidi e metaboliti lipidici. Sono state identificate tre diverse isoforme PPAR (PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , chiamata anche  $\delta$  e PPAR $\gamma$ ) che hanno dimostrato di regolare l'espressione di geni correlati all'omeostasi dei lipidi e del glucosio e alle risposte infiammatorie.

L'agonismo sul PPAR $\gamma$  nei macrofagi alveolari residenti, limita significativamente l'infiammazione polmonare e promuove il recupero dell'ospite in seguito a infezioni virali respiratorie<sup>110</sup>. Come è stato dimostrato durante la polmonite acuta, i macrofagi alveolari esprimono ampiamente il PPAR $\gamma$ . L'attivazione di PPAR $\gamma$  è anche responsabile del controllo della secrezione eccessiva di citochine con conseguente miglioramento del danno tissutale.

È quindi probabile che oltre a causare direttamente un miglioramento della dinamica polmonare, il cannabidiolo possa contrastare in modo significativo l'inizio della tempesta di citochine da parte dei macrofagi residenti.

---

Biomolecules. 2020;10(5):803. Published 2020 May 22. doi:10.3390/biom10050803  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277103/>

Rodriguez-Martin NM et al  
Neuroprotective protein hydrolysates from hemp (*Cannabis sativa* L.) seeds.  
Food Funct. 2019 Oct 16;10(10):6732-6739. doi: 10.1039/c9fo01904a.  
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/FO/C9FO01904A#!divAbstract>

Farinon B, Molinari R, Costantini L, Merendino N.  
The seed of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition.  
Nutrients. 2020;12(7):1935. Published 2020 Jun 29. doi:10.3390/nu12071935  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400098/>

<sup>107</sup> <https://www.eybna.com/nt-vrl-terpene-formulation/>

<sup>108</sup> Rib Ribeiro A  
Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury.  
Immunopharmacol Immunotoxicol. 2015 Feb;37(1):35-41. doi: 10.3109/08923973.2014.976794. Epub 2014 Oct 30.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356537/>

Ribeiro A et al  
Cannabidiol, a non-psychoactive plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. Eur J Pharmacol. 2012 Mar 5;678(1-3):78-85. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.043. Epub 2012 Jan 12.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299912000052?via%3Dihub>

<sup>109</sup> O'Sullivan SE, Kendall DA.  
Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: potential for modulation of inflammatory disease.  
Immunobiology. 2010 Aug;215(8):611-6. doi: 10.1016/j.imbio.2009.09.007. Epub 2009 Oct 14.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0171298509001557?via%3Dihub>

<sup>110</sup> Huang S, Goplen NP, Zhu B, et al.  
Macrophage PPAR- $\gamma$  suppresses long-term lung fibrotic sequelae following acute influenza infection.  
PLoS One. 2019;14(10):e0223430. Published 2019 Oct 4. doi:10.1371/journal.pone.0223430  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777801/>

Report recenti mostrano che un sottogruppo di sopravvissuti al COVID-19 può sviluppare sequele post-infettive con funzione polmonare persistentemente compromessa e fibrosi polmonare <sup>111</sup>.

I recettori PPAR $\gamma$  rappresentano un potenziale bersaglio terapeutico nelle malattie polmonari fibrotiche, data la loro capacità di regolare l'attivazione dei fibroblasti/miofibroblasti e la secrezione di collagene nei modelli murini <sup>112</sup>.

In particolare, è stato dimostrato che il cannabidiolo riduce l'infiammazione polmonare e la fibrosi nei modelli animali di asma <sup>113</sup>.

**È quindi concepibile che il cannabidiolo, essendo un agonista del recettore PPAR $\gamma$ , possa potenzialmente limitare l'inizio della fibrosi polmonare ad esordio tardivo nei pazienti guariti da COVID-19.**

Sebbene il cannabidiolo sembri essere una molecola relativamente sicura per l'uomo, come dimostrato in diversi studi condotti <sup>114</sup> o in corso soprattutto per il trattamento dei disturbi neurologici, attualmente non ci sono dati sull'efficacia e la relativa tossicità del cannabidiolo nel COVID-19.

Secondo un principio precauzionale, una possibile strategia sarebbe testare il potenziale terapeutico del cannabidiolo nei pazienti COVID-19 (di età pari o superiore a 18 anni) in una fase precoce della malattia per fermare la tempesta di citochine e lo sviluppo di distress respiratorio, o in alternativa, per valutare la sua efficacia nei pazienti guariti con COVID-19 per prevenire la fibrosi polmonare.

Gli effetti del cannabidiolo in vivo dipendono in gran parte dalla sua dose e dalla biodisponibilità dei suoi bersagli recettoriali in varie condizioni patologiche.

Possono essere necessarie diverse concentrazioni plasmatiche di cannabidiolo per attivare le vie distinte responsabili della sua multifforme attività.

In effetti, il dosaggio subterapeutico (0,3 mg/kg/ giorno) è stato suggerito per spiegare la mancanza di efficacia del cannabidiolo nella malattia di Crohn. Negli esseri umani, il cannabidiolo è stato testato su un ampio intervallo di dosaggio, che varia da <1 a 50 mg/kg /giorno a seconda delle prove e della condizione patologica esplorata, sia con studi in vitro che in vivo, suggerendo un'azione immunosoppressiva a concentrazioni o dosi più elevate.

Sia nel virus dell'immunodeficienza umana (HIV) che nella sindrome post-Ebola, il cannabidiolo è stato proposto come agente terapeutico per controllare l'attivazione immunitaria a dosi di 10-20 mg/kg/giorno e 1,7-10 mg/kg/giorno (100 mg/giorno con titolazione fino a 600 mg/giorno), rispettivamente <sup>115</sup>.

**Si suggerisce di somministrare il cannabidiolo per via orale, iniziando con 100 mg al giorno titolando fino a 300 mg al giorno (2,5 mg/kg/giorno), in quanto questo dosaggio non ha prodotto alcun effetto avverso rilevante anche dopo somministrazioni prolungate (fino a 18 settimane) negli studi clinici sull'uomo.**

---

<sup>111</sup> Ng FH, Li SK, Lee YC, Ma JKF. Temporal changes in computed tomography of COVID-19 pneumonia with peribular fibrosis. Hong Kong Med J. 2020 Jun;26(3):250.e1-251.e2. doi: 10.12809/hkmj208490. Epub 2020 Apr 29. <https://www.hkmj.org/system/files/hkmj208490.pdf>

<sup>112</sup> Milam JE, Keshamouni VG, Phan SH, et al. PPAR-gamma agonists inhibit profibrotic phenotypes in human lung fibroblasts and bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008;294(5):L891-L901. doi:10.1152/ajplung.00333.2007 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5926773/>

<sup>113</sup> Vuolo F, Abreu SC. Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma. Eur J Pharmacol. 2019 Jan 15;843:251-259. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.11.029. Epub 2018 Nov 24. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299918306836?via%3Dihub>

<sup>114</sup> Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(9):1888-1900. doi:10.1111/bcp.14038 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710502/>

<sup>115</sup> Costiniuk CT, Sanezi Z, Routy JP, et al. Oral cannabinoids in people living with HIV on effective antiretroviral therapy: CTN PT028-study protocol for a pilot randomised trial to assess safety, tolerability and effect on immune activation. BMJ Open. 2019;9(1):e024793. Published 2019 Jan 17. doi:10.1136/bmjopen-2018-024793 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340429/>

Reznik SE, Gardner EL, Ashby CR Jr. Cannabidiol: a potential treatment for post Ebola syndrome? Int J Infect Dis. 2016 Nov;52:74-76. doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.020. Epub 2016 Sep 26. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31177-8/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31177-8/fulltext)

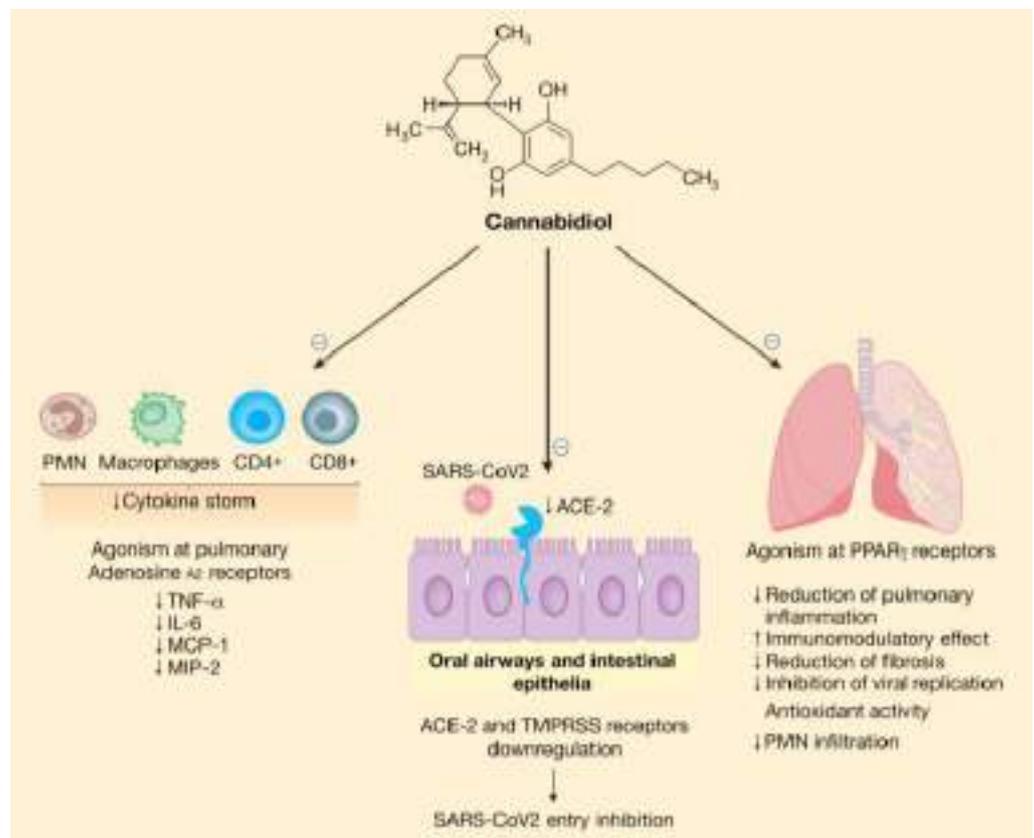
Tuttavia, vale la pena ricordare che la maggior parte degli studi clinici pubblicati mancano di dati sulle concentrazioni plasmatiche effettive raggiunte dal cannabidiolo somministrato per via orale in vivo. Ciò ha anche implicazioni per il suo profilo di sicurezza, perchè il cannabidiolo agisce come un inibitore in vitro di diverse isoforme del CYP450 <sup>116</sup>.

Come sottolineato in precedenza, mancano studi di interazione farmaco-farmaco tra cannabidiolo e trattamenti anti-COVID-19, pertanto sarebbe necessario monitorare i pazienti per potenziali interazioni farmacologiche.

Allo stesso modo, si prevede che gli inibitori del CYP aumentino le concentrazioni plasmatiche di cannabidiolo, quindi i pazienti devono essere attentamente monitorati per gli effetti avversi.

Tuttavia, non si prevedono effetti collaterali avversi gravi, poiché la dose proposta di cannabidiolo è generalmente ben tollerata nell'uomo e la concentrazione (IC50) richiesta per inibire il CYP450 è significativamente più alta della concentrazione plasmatica di cannabidiolo ottenuta dopo somministrazione orale.

Infine, per quanto riguarda le possibili preoccupazioni sull'immunosoppressione durante le infezioni acute, riteniamo sia importante sottolineare l'osservazione che il cannabidiolo non ha causato un aumento della mortalità negli animali con infezione acuta, piuttosto nella meningite pneumococcica la sopravvivenza degli animali è aumentata e le concentrazioni di TNF- $\alpha$  sono diminuite con le dosi di 2,5, 5 e 10 mg/kg <sup>117</sup>.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300643/pdf/BPH-177-4967.pdf>

<sup>116</sup> Zendulka O, Dovrtělová G, Nosková K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš L, Juřica J. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):206-26. doi: 10.2174/1389200217666151210142051. PMID: 26651971. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26651971/>

<sup>117</sup> Barichello T. Cannabidiol reduces host immune response and prevents cognitive impairments in Wistar rats submitted to pneumococcal meningitis. *Eur J Pharmacol.* 2012 Dec 15;697(1-3):158-64. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.09.053. Epub 2012 Oct 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23085269/>

TERAPIA CON ANTIOSSIDANTI AD ALTE DOSI (VITAMINA C + N-ACETILCISTEINA) si rimanda al capitolo

## L'APPROCCIO DELLA MEDICINA UNZIONALE AL COVID-19

### LA QUERCITINA

La quercetina è un flavonoide presente nella frutta e nella verdura, con proprietà biologiche uniche che possono migliorare le prestazioni mentali/fisiche e ridurre il rischio di infezione.

Queste proprietà costituiscono la base per potenziali benefici per la salute generale e la resistenza alle malattie, comprese le attività anti-cancerogene, antinfiammatorie, antivirali, antiossidanti e psicostimolanti, nonché la capacità di inibire la perossidazione lipidica, l'aggregazione piastrinica e la permeabilità capillare e di stimolare la biogenesi mitocondriale.<sup>118</sup> I derivati della quercetina (principalmente come glicosidi della quercetina) sono le molecole di flavonoidi più abbondanti presenti nelle piante. Si trovano in un'ampia varietà di frutta e verdure e in prodotti botanici medicinali, tra cui il *Ginkgo biloba*, l'*Hypericum perforatum* e il *Sambucus canadensis*.<sup>119</sup>

Bhutto et al.<sup>120</sup> hanno identificato somiglianze molecolari e funzionali tra desametasone e quercetina, ed in particolare che condividono un ruolo nella modulazione della glicoproteina di permeabilità (P-gp) \* e della sua attività funzionale.

\* La P-gp, è il principale membro dei trasportatori di membrana ABC responsabili dell'efflusso di numerosi xenobiotici e svolge un ruolo centrale nell'assorbimento, distribuzione, ed escrezione degli agenti terapeutici.

E' stato osservato che le citochine pro-infiammatorie rilasciate durante le infezioni inibiscono l'espressione e l'attività della P-gp<sup>121</sup>, e che sia il desametasone che la quercetina, inducendo l'espressione della P-gp, possono inibire le conseguenze dovute alla tempesta di citochine nei pazienti COVID-19.

<sup>118</sup> Pawar A, Pal A.

Molecular and functional resemblance of dexamethasone and quercetin: A paradigm worth exploring in dexamethasone-nonresponsive COVID-19 patients. *Phytother Res.* 2020 Sep 30;10.1002/ptr.6886. doi: 10.1002/ptr.6886. Epub ahead of print. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537236/>

Batiha GE, Beshbishy AM, Ikram M, et al.

The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods.* 2020;9(3):374. Published 2020 Mar 23. doi:10.3390/foods9030374 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143931/>

<sup>119</sup> Kelly GS.

Quercetin. Monograph. *Altern Med Rev.* 2011 Jun;16(2):172-94. PMID: 21649459. <http://archive.foundationalmedicinereview.com/publications/16/2/172.pdf>

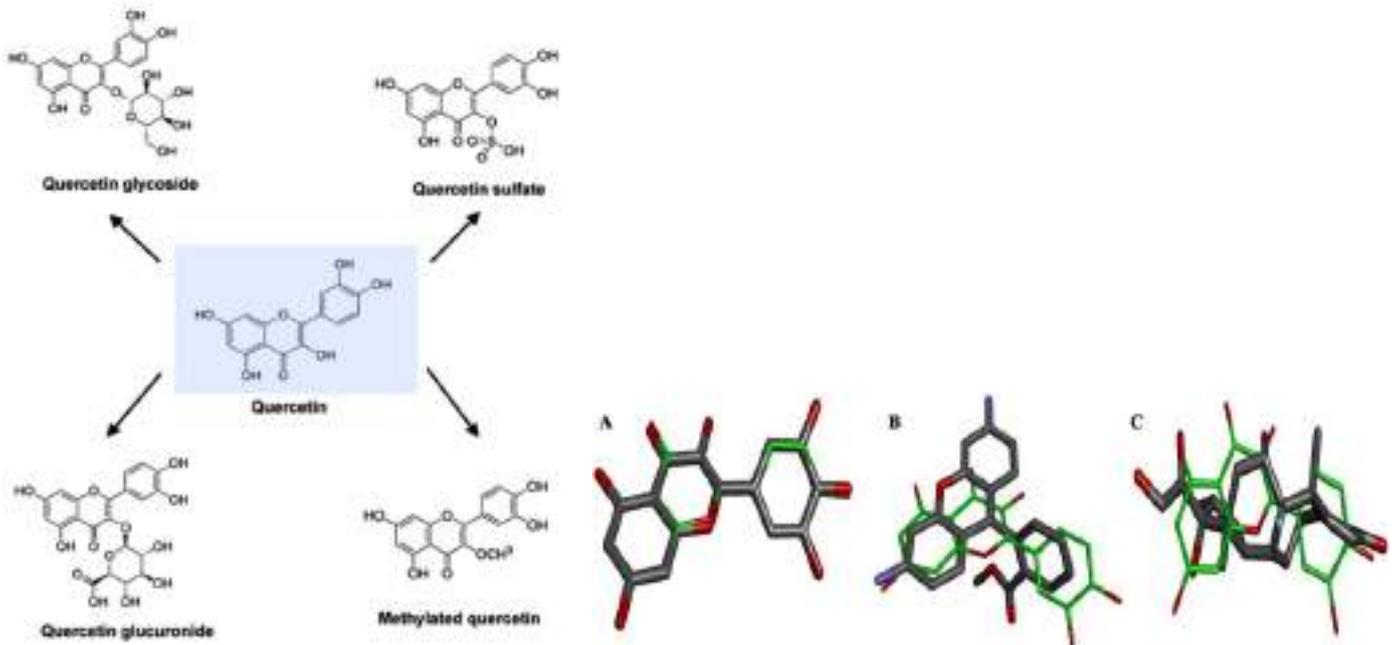
Li Y, Yao J, Han C, et al.

Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients.* 2016;8(3):167. Published 2016 Mar 15. doi:10.3390/nu8030167 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808895/>

<sup>120</sup> Bhutto ZA, He F, Zloh M, et al. Use of quercetin in animal feed: effects on the P-gp expression and pharmacokinetics of orally administered enrofloxacin in chicken. *Sci Rep.* 2018;8(1):4400. Published 2018 Mar 13. doi:10.1038/s41598-018-22354-1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849680/>

<sup>121</sup> Iqbal M, Ho HL, Petropoulos S, Moisiadis VG, Gibb W, Matthews SG.

Pro-inflammatory cytokine regulation of P-glycoprotein in the developing blood-brain barrier. *PLoS One.* 2012;7(8):e43022. doi:10.1371/journal.pone.0043022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3433182/>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808895/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849680/>

La somiglianza molecolare della quercetina (struttura chimica a sinistra e linee sottili verdi a destra) agli induttori della P-gp (linee e grigie spesse) (A) miricetina, (B) rodamina 123 e (C) desametasone. Tutte le molecole sono mostrate nella rappresentazione a bastoncini colorate secondo lo schema CPK ad eccezione degli atomi di carbonio della quercetina colorati in verde. Gli atomi di idrogeno non vengono mostrati per chiarezza.

I flavonoidi possono inibire sia la peptidasi transmembrana serina 2 (TMPRSS2) che la furina, enzimi che scindono la proteina Spike del SARS - CoV - 2 consentendone l'infezione nelle cellule <sup>122</sup>. La quercetina in particolare sembra impedisca l'ingresso del virus anche bloccando l'espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) <sup>123</sup> e alterando il ripiegamento delle proteine virali <sup>124</sup>.

Lo studio in vitro di Abian et al. <sup>125</sup> ha confermato l'efficacia della quercetina quale inibitore della proteasi 3CL<sup>pro</sup> del SARS-Cov-2. Altri studi in vitro hanno rivelato i suoi effetti immunomodulatori attraverso l'inibizione della produzione del fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  nei macrofagi <sup>126</sup> e della produzione di interleuchina 8 nelle cellule polmonari <sup>127</sup>.

<sup>122</sup> Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL.

Roles of flavonoids against coronavirus infection.

Chem Biol Interact. 2020;328:109211. doi:10.1016/j.cbi.2020.109211

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385538/pdf/main.pdf>

<sup>123</sup> Glinsky GV.

Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells.

Biomedicines. 2020;8(5):129. Published 2020 May 21. doi:10.3390/biomedicines8050129

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277789/>

<sup>124</sup> Nabirotkin, S.; Peluffo, A.E.; Bouaziz, J.; Cohen, D.

Focusing on the Unfolded Protein Response and Autophagy Related Pathways to Reposition Common Approved Drugs against COVID-19.

Preprints 2020, 2020030302 (doi: 10.20944/preprints202003.0302.v1).

<https://www.preprints.org/manuscript/202003.0302/v1>

<sup>125</sup> Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A, et al.

Structural stability of SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup> and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening.

Int J Biol Macromol. 2020;164:1693-1703. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.07.235

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395220/>

<sup>126</sup> Manjeet K R, Ghosh B. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- $\alpha$  production in murine macrophages. Int J

Immunopharmacol. 1999 Jul;21(7):435-43. doi: 10.1016/s0192-0561(99)00024-7. PMID: 10454017.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0192056199000247>

<sup>127</sup> Geraets L, Moonen HJ, Brauers K, Wouters EF, Bast A, Hageman GJ.

Dietary flavones and flavonoles are inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase-1 in pulmonary epithelial cells.

J Nutr. 2007 Oct;137(10):2190-5. doi: 10.1093/jn/137.10.2190. PMID: 17884996.

<https://academic.oup.com/jn/article/137/10/2190/4664443>

È importante far notare che la produzione di interferone- $\gamma$  (citochina derivata dai Th-1) e l'inibizione di IL-4 (citochina derivata dai Th-2) possono essere responsabili degli effetti immunostimolatori benefici della quercetina.

Inoltre, i ricercatori sostengono che grazie alle sue proprietà come ionoforo dello zinco, la combinazione quercetina/zinco possa essere una potenziale opzione terapeutica/profilattica per i soggetti Covid-19. In particolare, è stato dimostrato che lo zinco inibisce l'attività della RNA polimerasi RNA dipendente dal virus della SARS in vitro in modo dose-dipendente<sup>128</sup>

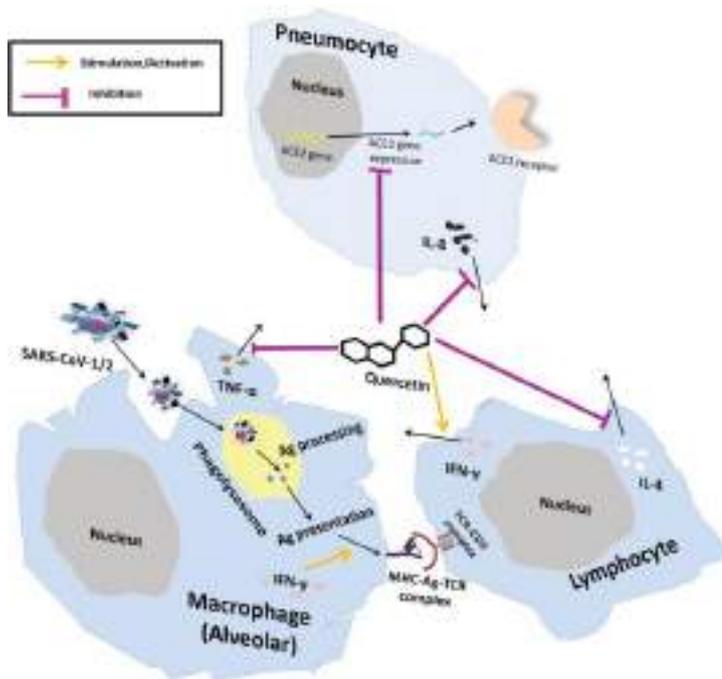


Fig.1

**Fig.1** Rappresentazione schematica dei possibili effetti antinfiammatori della quercetina contro il SARS-CoV-1/2. È stato dimostrato che la quercetina inibisce l'ingresso di SARS-CoV-1/2 all'interno delle cellule interferendo con l'espressione di ACE2. Inoltre, la quercetina avvia la produzione di IFN- $\gamma$  da parte dei linfociti T, che migliora l'attività antivirale e la presentazione dell'antigene mediante la fagocitosi e l'espressione delle molecole MHC-I e MHC-II. La riduzione dell'infiammazione e della coagulazione del sangue nei polmoni si ottiene inibendo la produzione di IL-8 da parte della quercetina. È importante sottolineare che la quercetina inibisce anche la produzione di IL-4 e TNF- $\alpha$ , che aiuta a migliorare l'infiammazione. ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina 2; IL, interleuchina; IFN- $\gamma$ , Interferone-gamma; TNF- $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale-alfa; SARS-CoV, sindrome respiratoria acuta grave coronavirus

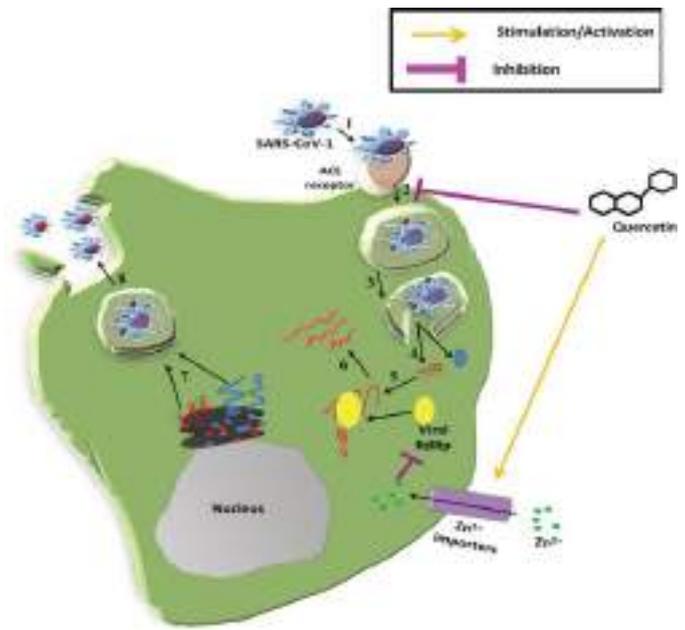


Fig. 2

**Fig. 2** Rappresentazione schematica delle diverse fasi del ciclo di replicazione del SARS-CoV-1 inibita da quercetina e zinco. Attacco virale (1), ingresso virale (2), preparazione per la rimozione dell'involucro virale (3), rimozione dell'involucro virale, rilascio del genoma virale e della proteina virale (4), trascrizione virale (5), traduzione della proteina virale (6), replicazione virale (5), assemblaggio e maturazione del virus (7) e infine rilascio di particelle virali mature (8). È stato dimostrato che la quercetina inibisce la fase di ingresso (2) di SARS-CoV-1, mentre lo zinco inibisce la trascrizione del genoma di SARS-CoV-1 inibendo l'RdRp virale in modo dose-dipendente (passaggio 5). ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina 2; RdRp, RNA polimerasi RNA dipendente; SARS - CoV, sindrome respiratoria acuta grave coronavirus; Zn, zinco

La biodisponibilità della quercetina orale è estremamente variabile, raggiungendo valori dallo 0 al 50%. La distribuzione nel tessuto di ratto della quercetina somministrata per via orale a lungo termine (12 settimane) mostra la più alta concentrazione nei polmoni, mentre i suini mostrano le più alte concentrazioni nel fegato e nei reni.

Al contrario, la somministrazione a breve termine non mostra una distribuzione marcata, il che implica che gli effetti benefici della quercetina nella prevenzione dell'infezione virale respiratoria polmonare potrebbero essere massimizzati dalla somministrazione a lungo termine.

<sup>128</sup> Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G.

The Role of Zinc in Antiviral Immunity.

Adv Nutr. 2019;10(4):696-710. doi:10.1093/advances/nmz013

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628855/>

Skalny, A. V et al

Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review).

International Journal of Molecular Medicine 46, no. 1 (2020): 17-26. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4575>

L'integrazione orale con quercetina fino a 1 g/die per 3 mesi non ha prodotto effetti avversi significativi. In uno studio randomizzato controllato con placebo, 30 pazienti con prostatite cronica sono stati integrati con quercetina orale (1 g/die) e hanno riportato solo due reazioni avverse lievi (cefalea e parestesia periferica temporanea).

La somministrazione endovenosa di quercetina in uno studio clinico di fase I su pazienti oncologici ha provocato nausea, vomito, sudorazione, vampate di calore e dispnea a dosi > 10,5 mg / Kg (756 mg per individuo di 70 Kg). Solo dosi più elevate somministrate per via endovenosa fino a 51,3 mg / Kg (circa 3.591 mg per individuo) sono state associate a tossicità renale. La sicurezza dell'integrazione orale a base di quercetina durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita.<sup>129</sup>

Poiché la quercetina sinergizza con la vitamina C<sup>130</sup> la proposta di un approccio multi-farmaco sia per la profilassi per la popolazione ad alto rischio, sia per il trattamento di casi lievi e gravi è la seguente

	Quercetin	Vitamin C
Prophylaxis	250–500 mg BID	500 mg BID
Mild cases	250–500 mg BID	500 mg BID
Severe Cases*	500 mg BID	3 gr q6 for 7 days

\*ARDS-like presentation, require assisted ventilation/intubation, ICU hospitalization.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318306/>

La quercetina si ossida spontaneamente per formare O-semiquinone e O-chinone/chinone metide (QQ), che possono legare i tioli proteici formando composti tossici.

**Questo processo con effetti sia antiossidanti che pro-ossidanti è stato chiamato il “paradosso della quercetina”.**

Tuttavia, il QQ può essere riciclato in quercetina da donatori di elettroni come NADH o ascorbato, o formare insieme con il glutatione la 6-glutationil-quercetina o 8-glutationil-quercetina (GSQ).

**È importante sottolineare che se i livelli di ascorbato o glutatione sono insufficienti, la quercetina può essere deviata a QQ ed esercitare effetti proossidanti. Pertanto, va sottolineata l'importanza della sua co-somministrazione con la vitamina C.<sup>131</sup>**

<sup>129</sup> Graefe EU, Derendorf H, Veit M.

Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans.

Int J Clin Pharmacol Ther. 1999 May;37(5):219-33. PMID: 10363620.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10363620/>

Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC.

A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties.

Food Chem Toxicol. 2007 Nov;45(11):2179-205. doi: 10.1016/j.fct.2007.05.015. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17698276.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698276/>

de Boer VC, Dihal AA, van der Woude H, Arts IC, Wolfram S, Alink GM, Rietjens IM, Keijer J, Hollman PC.

Tissue distribution of quercetin in rats and pigs.

J Nutr. 2005 Jul;135(7):1718-25. doi: 10.1093/jn/135.7.1718. PMID: 15987855.

<https://academic.oup.com/jn/article/135/7/1718/4663908>

Moon YJ, Wang L, DiCenzo R, Morris ME.

Quercetin pharmacokinetics in humans.

Biopharm Drug Dispos. 2008 May;29(4):205-17. doi: 10.1002/bdd.605. PMID: 18241083.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18241083/>

<sup>130</sup> Zhao B, Ling Y, Li J, Peng Y, Huang J, Wang Y, Qu H, Gao Y, Li Y, Hu B, Lu S, Lu H, Zhang W, Mao E.

Beneficial aspects of high dose intravenous vitamin C on patients with COVID-19 pneumonia in severe condition: a retrospective case series study.

Ann Palliat Med. 2020 Nov 17;apm-20-1387. doi: 10.21037/apm-20-1387.

<http://apm.amegroups.com/article/view/56244/pdf>

<sup>131</sup> Awad HM, Boersma MG, Boeren S, van der Woude H, van Zanden J, van Bladeren PJ, Vervoort J, Rietjens IM. Identification of o-quinone/quinone methide

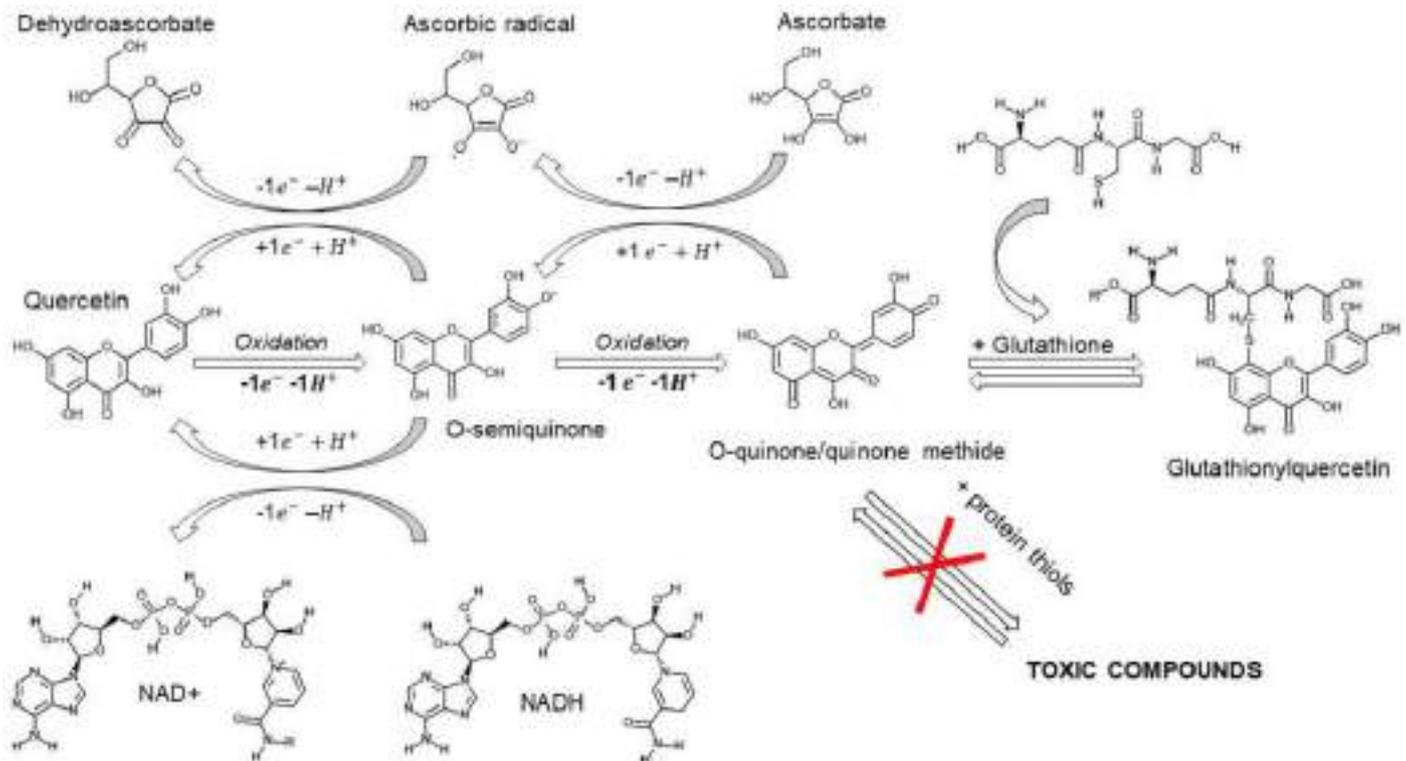
metabolites of quercetin in a cellular in vitro system. FEBS Lett. 2002 Jun 5;520(1-3):30-4. doi: 10.1016/S0014-5793(02)02754-0. PMID: 12044865.

<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/S0014-5793%2802%2902754-0>

Boots AW, Li H, Schins RP, Duffin R, Heemskerk JW, Bast A, Haenen GR. The quercetin paradox. Toxicol Appl Pharmacol. 2007 Jul 1;222(1):89-96. doi:

10.1016/j.taap.2007.04.004. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17537471.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537471/>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318306/>

Le concentrazioni sovralfisiologiche di ascorbato ottenute con somministrazione endovenosa (i.v.3 gr/ogni 6 ore) sono in grado di eliminare i radicali liberi e donare elettroni, prevenendo l'ossidazione della quercetina o del glutathione.

In questa circostanza, l'ascorbato può esercitare effetti antiossidanti e immunoprotettivi; la quercetina e i suoi metaboliti esercitano una risposta antivirale simultanea e, se si formano composti ossidati dalla quercetina, possono essere parzialmente riciclati dall'ascorbato e trasportati dal glutathione, prevenendone così la possibile tossicità.<sup>132</sup>

## 4) TERAPIA ANTIAGGREGANTE / ANTITROMBOTICA <sup>133</sup>

Askari G, Ghasvand R, Feizi A, Ghanadian SM, Karimian J. The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress. *J Res Med Sci.* 2012;17(7):637-641.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685779/>

Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol.* 2008 May 13;585(2-3):325-37. doi:

10.1016/j.ejphar.2008.03.008. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18417116.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18417116/>

Boots AW, Kubben N, Haenen GR, Bast A. Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: implication for quercetin supplementation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Aug 29;308(3):560-5. doi: 10.1016/s0006-291x(03)01438-4. PMID: 12914787.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12914787/>

Bors W, Michel C, Schikora S. Interaction of flavonoids with ascorbate and determination of their univalent redox potentials: a pulse radiolysis study. *Free Radic Biol Med.* 1995 Jul;19(1):45-52. doi: 10.1016/0891-5849(95)00011-I. PMID: 7635358.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7635358/>

<sup>132</sup> Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE.

Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19).

*Front Immunol.* 2020;11:1451. Published 2020 Jun 19. doi:10.3389/fimmu.2020.01451

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318306/>

<sup>133</sup> Patti G, Lio V, Cavallari I, et al.

Questions and Answers on Practical Thrombotic Issues in SARS-CoV-2 Infection: A Guidance Document from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology

[published online ahead of print, 2020 Nov 3]. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;1-12. doi:10.1007/s40256-020-00446-6

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609356/>

Diversi studi hanno descritto un aumento dei tassi di macro e micro-trombosi patologica durante la complicazione dell'infezione,<sup>134</sup> e osservato che alcuni pazienti con COVID-19 riferivano una pesantezza toracica associata a desaturazione che suggerisce la possibilità di trombosi polmonare.<sup>135</sup>

---

Godino C, Scotti A, Maugeri N, et al.

Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence

[published online ahead of print, 2020 Sep 28]. *Int J Cardiol.* 2020;S0167-5273(20)33894-8. doi:10.1016/j.ijcard.2020.09.064

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7521414/>

Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I.

Thrombosis and COVID-19: The Potential Role of Nutrition.

*Front Nutr.* 2020;7:583080. Published 2020 Sep 25. doi:10.3389/fnut.2020.583080

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545367/>

Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A.

COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation.

*Nutrients.* 2020;12(5):1466. Published 2020 May 19. doi:10.3390/nu12051466

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284818/>

Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP.

Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities.

*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L211-L217. doi:10.1152/ajplung.00199.2020

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381711/>

Costanzo L, Palumbo FP, Ardita G, et al.

Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia.

*J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):711-716. doi:10.1016/j.jvsv.2020.05.018

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297687/>

McFadyen JD, Stevens H, Peter K.

The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications.

*Circ Res.* 2020;127(4):571-587. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317447

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386875/>

Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al.

COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review.

*J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164881/pdf/main.pdf>

Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al.

Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research.

*Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004-1024. doi:10.1055/s-0040-1713152

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7516364/>

Kipshidze N, Dangas G, White CJ, et al.

Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care.

*Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620936776. doi:10.1177/1076029620936776

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461127/>

Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H.

COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management.

*J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;1074248420958973. Published 2020 Sep 14. doi:10.1177/1074248420958973

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492826/>

Iba T, Connors JM, Levy JH.

The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19

[published online ahead of print, 2020 Sep 12]. *Inflamm Res.* 2020;1-9. doi:10.1007/s00011-020-01401-6

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7486586/>

<sup>134</sup> Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, et al.

The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation.

*Virchows Arch.* 2020;477(3):349-357. doi:10.1007/s00428-020-02881-x

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7324489/>

<sup>135</sup> McFadyen JD, Stevens H, Peter K.

The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications.

*Circ Res.* 2020;127(4):571-587. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317447

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386875/>

Molteplici segnalazioni hanno descritto livelli elevati di D-dimero in condizioni acute nei pazienti COVID-19, associati ad un aumento del rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, e <sup>136</sup> negli studi autoptici di pazienti COVID-19 deceduti è stata confermata la presenza di microtrombosi polmonare.<sup>137</sup>

Queste osservazioni supportano l'idea che il danno endoteliale e la trombosi giocano un ruolo nella desaturazione dell'ossigeno, sintomo cardine del ricovero e delle cure di supporto.

Sulla base di questo razionale fisiopatologico, **l'aspirina può essere somministrata come agente antiplastrinico e antinfiammatorio iniziale in quantità pari ad 81 mg al giorno.** <sup>138</sup>

**I pazienti ambulatoriali possono essere trattati con l'aggiunta di eparina a basso peso molecolare o di nuovi farmaci anticoagulanti a breve durata d'azione con lo schema di dosaggio simile a quello utilizzato nella tromboprofilassi domiciliare.**

In uno studio retrospettivo su 2773 pazienti ricoverati con COVID-19, il 28% aveva ricevuto terapia anticoagulante entro 2 giorni dal ricovero, associata a una riduzione della mortalità (HR = 0,86 al giorno di terapia, IC 95%: 0,82-0,89; P <0,001). Sono stati riportati ulteriori dati di supporto sull'uso di anticoagulanti associato alla riduzione della mortalità in pazienti ospedalizzati con livelli elevati di D-dimero e punteggi di comorbidità più elevati.<sup>139</sup> Molti pazienti ambulatoriali con malattie acute hanno anche indicazioni generali per la profilassi del tromboembolismo venoso applicabile al COVID-19.<sup>140</sup>

Giuseppe Patti et al nel recente articolo *“Questions and Answers on Practical Thrombotic Issues in SARS-CoV-2 Infection: A Guidance Document from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology”* <sup>141</sup> pongono dieci

---

<sup>136</sup> Chan KH, Slim J, Shaaban HS.

Pulmonary Embolism and Increased Levels of D-Dimer in Patients with Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(10):2522-2533. doi:10.3201/eid2610.202127  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510700/>

Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al.

Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):211-216. doi:10.1007/s11239-020-02146-z  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246965/>

Mestre-Gómez B, Lorente-Ramos RM, Rogado J, et al.

Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis [published online ahead of print, 2020 Jun 29]. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-7. doi:10.1007/s11239-020-02190-9  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327193/>

<sup>137</sup> Ackermann M, et al

Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21.  
[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015432?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015432?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

<sup>138</sup> Turshudzhyan A.

Anticoagulation Options for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Induced Coagulopathy. *Cureus.* 2020;12(5):e8150. Published 2020 May 16. doi:10.7759/cureus.8150  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294862/>

Glatthaar-Saalmüller B, Mair KH, Saalmüller A.

Antiviral activity of aspirin against RNA viruses of the respiratory tract-an in vitro study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(1):85-92. doi:10.1111/irv.12421  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155651/>

<sup>139</sup> Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z.

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32220112.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817>

<sup>140</sup> Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al.

Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-1163. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265858/>

<sup>141</sup> Patti G, Lio V, Cavallari I, et al.

Questions and Answers on Practical Thrombotic Issues in SARS-CoV-2 Infection: A Guidance Document from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology [published online ahead of print, 2020 Nov 3]. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;1-12. doi:10.1007/s40256-020-00446-6  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609356/>

domande e risposte sulla stratificazione del rischio e sui trattamenti antiplastrinici/anticoagulanti in pazienti a rischio di/con sindrome respiratoria acuta grave infezione da SARS-CoV-2 sulla base delle prove scientifiche raccolte durante la pandemia. Di seguito si riportano le principali indicazioni proposte, rimandando l'approfondimento al testo dell'articolo:

## 1) Pazienti in terapia anticoagulante cronica a rischio di infezione da SARS-CoV-2 o con COVID-19 lieve mantenuti a casa:

### Patients on VKAs at risk of SARS-CoV-2 infection

If INR values are stable (i.e., time in therapeutic range > 60%), a prolongation of the INR control intervals may be considered (every 4–8 weeks)

The use of portable coagulometer devices with self-measurement of INR is encouraged

Switching from VKAs to DOACs must be considered

In the case of unstable INR values, switching from VKAs to DOACs is recommended

### Patients on VKAs with mild COVID-19 maintained at home

The use of portable coagulometer devices with self-measurement of INR is encouraged

Switching from VKAs to DOACs must be considered, taking into account possible drug interactions

In the case of unstable INR values, switching from VKAs to DOACs is recommended

### Patients not on oral anticoagulant therapy with asymptomatic SARS-CoV-2 infection

No thromboprophylaxis is indicated

### Patients not on oral anticoagulant therapy with mild COVID-19

Thromboprophylaxis with LMWH is indicated if multiple risk factors for VTE are present and bleeding risk is low

*COVID-19* coronavirus disease 2019, *DOAC* direct oral anticoagulant, *INR* international normalized ratio, *LMWH* low-molecular weight heparin, *SARS-CoV-2* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, *VKA* vitamin K antagonist anticoagulant, *VTE* venous thromboembolism

## 2) Pazienti che ricevono trattamenti antitrombotici cronici ospedalizzati per COVID-19

### Patients on chronic antiplatelet therapy

Aspirin therapy for primary cardiovascular prevention should be continued, unless contraindications have arisen or there is need for venous thromboprophylaxis

Antiplatelet therapy for secondary cardiovascular prevention must be continued, considering possible drug interactions

Dual antiplatelet therapy in patients who have undergone PCI within  $\leq 3$  months must be continued unless hemorrhagic events are reported

In patients on aspirin plus clopidogrel/ticagrelor who have undergone a recent PCI ( $\leq 3$  months) for ACS requiring treatment with lopinavir/ritonavir or atazanavir, switching from clopidogrel/ticagrelor to prasugrel is indicated. If prasugrel is contraindicated, therapy with clopidogrel/ticagrelor is continued, monitoring blood cell count and ischemic/bleeding events

In patients on aspirin plus clopidogrel who have undergone a recent PCI ( $\leq 3$  months) for stable coronary syndrome requiring treatment with lopinavir/ritonavir or atazanavir, clopidogrel is continued, monitoring blood cell count and ischemic events

No significant interaction between clopidogrel/prasugrel/ticagrelor and the other agents used for COVID-19 are present

### Patients on chronic OAC

If indication for OAC is adequate and no contraindication exists, short-term switching from OAC to LMWH is reasonable

*ACS* acute coronary syndrome, *COVID-19* coronavirus disease 2019, *LMWH* low-molecular weight heparin, *OAC* oral anticoagulant therapy, *PCI* percutaneous coronary intervention

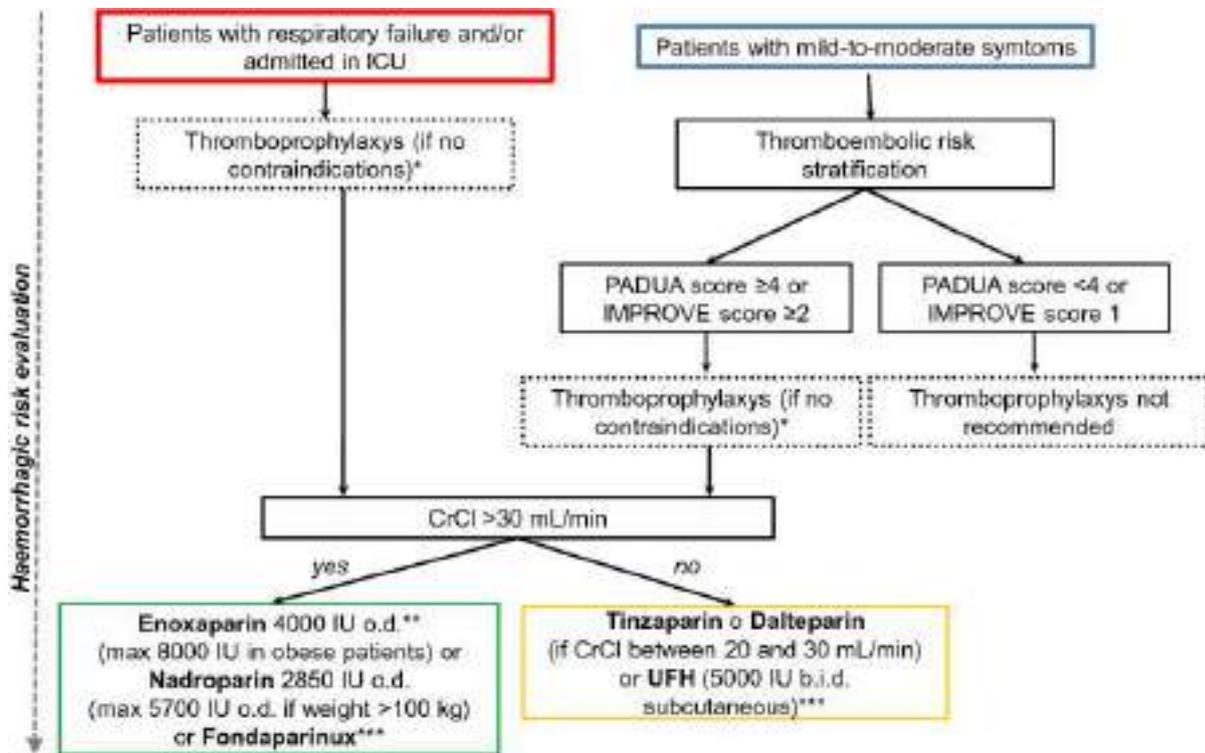
## 3) Interazioni rilevanti tra farmaci anticoagulanti e agenti anti-SARS-CoV-2

Nella scelta della terapia anticoagulante è necessario tenere in considerazione le interazioni con i farmaci impiegati per il trattamento del COVID-19:

Interazioni tra farmaci antitrombotici e agenti usati per COVID-19. Bianco: nessun dato; verde: nessuna interazione; giallo: interazione minore, che può richiedere una riduzione della dose dei DOAC, controlli aggiuntivi dell'INR (se terapia con VKA) o monitoraggio funzionale dell'attività antiplastrinica (nel caso del trattamento P2Y<sub>12</sub>); rosso: la co-somministrazione è controindicata a causa di interazioni significative. Frecche verso l'alto: aumento dell'attività del farmaco antitrombotico, proporzionale al numero di frecche; frecche verso il basso: diminuzione dell'attività del farmaco antitrombotico, proporzionale al numero di frecche. Adattato da ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic (<https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>). COVID-19 coronavirus malattia 2019, CV cardiovascolare, anticoagulante orale diretto DOAC, ESC European Society of Cardiology, rapporto internazionale normalizzato INR, eparina non frazionata UFH, anticoagulante antagonista della vitamina K VKA

		DOACs				VKAs		Heparins				ANTIPLATELET				
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin	Acenocoumarol	Enoxaparin	Fondaparinux	Dalteparin	UFH	Aspirin	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Anti-COVID-19 agents	(Hydroxy)chloroquine	↑		↑												
	Azithromycin	↑	↑	↑↑	↑	↑↑↑					↑↑↑					
	Lopinavir/ritonavir	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↓↓						↓↓	↓	↑↑	
	Atazanavir	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑							↓↓	↓	↑↑	
	Ribavirin					↓↓										
	Remdesivir															
	Tocilizumab		↓		↓	↓	↓						↓	↓	↓	
	Interferon-β															
	Methylprednisolone					↓↓					↓					
	Paracetamol					↑↑	↑↑									

#### 4) tromboprolifassi in pazienti con COVID-19



\* If pharmacological prophylaxis is contraindicated, it is possible to perform mechanical thromboprophylaxis by intermittent mechanical elasto-compression  
 \*\* Due to recent reports showing in COVID-19 a pro-thrombotic milieu and high rates of venous thromboembolism, the use of higher-than-prophylactic doses of enoxaparin (e.g. 4000 IU BID) has been recently encouraged  
 \*\*\* In patients at high thrombotic risk (PADUA score ≥4 or IMPROVE score ≥4) and low bleeding risk, consider thromboprophylaxis up to 45 days after discharge

Clearance della creatinina CrCl, BID / b.i.d. due volte al giorno; unità di terapia intensiva ICU; unità internazionali IU, o.d. ogni giorno; eparina non frazionata UFH

## 5) Approccio per la diagnosi del tromboembolismo venoso nei pazienti con COVID-19

---

In patients with a worsening clinical status, especially in those without anticoagulant treatment, a diagnosis of VTE must always be suspected  
In patients with suspected VTE, the diagnostic and therapeutic workup must integrate clinical data, laboratory findings, and imaging test results  
Measurement of D-dimer for diagnosing VTE must be performed only if a clinical suspect exists  
Vascular/cardiac ultrasound imaging for diagnosing VTE should precede radiological imaging  
Patients undergoing a CT scan for worsening respiratory status should receive angio-CT sequences to exclude PE  
The use of LMWH for treating a VTE episode is preferred. UFH should be limited to patients with CrCl < 30 mL/min  
An invasive "catheter"-based therapy for PE is indicated in selected cases with contraindication to anticoagulant drugs, recurrent events despite adequate anticoagulation, or when systemic fibrinolysis cannot be performed  
For the risk stratification of patients with VTE, monitoring of the following parameters is useful: troponin, BNP, D-dimer, blood cell count, fibrinogen, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and degradation products of fibrin  
After the initial approach, DOACs may represent an option for in-hospital treatment of a VTE episode in patients with clinical stability and decreasing inflammation  
After a VTE episode, DOACs should represent the therapy of choice at discharge

---

*BNP* brain natriuretic peptide, *COVID-19* coronavirus disease 2019, *CrCl* creatinine clearance, *CT* computed tomography, *DOAC* direct oral anticoagulant, *LMWH* low-molecular weight heparin, *PE* pulmonary embolism, *UFH* unfractionated heparin, *VTE* venous thromboembolism

L'utilizzo di tecniche di imaging nella diagnosi di un episodio di TEV è complesso, a causa del rischio di trasmissione virale ad altri pazienti e agli operatori sanitari, e deve essere regolato da specifici protocolli ospedalieri volti a limitare tale rischio.

Ogni test di imaging deve essere successivo a una valutazione integrata dei dati clinici e di laboratorio. In particolare, l'esame ecografico vascolare o cardiaco di solito anticipa l'imaging radiologico e richiede dispositivi di protezione individuale appropriati e metodi specifici per la sanificazione degli strumenti.

In considerazione degli alti tassi di TVP nei pazienti in terapia intensiva, è consigliabile un ampio uso dell'ecografia vascolare per valutare la diagnosi di TVP.

A causa del rischio più elevato di EP, i pazienti con COVID-19 sottoposti a tomografia computerizzata polmonare (TC) per il peggioramento della funzione respiratoria dovrebbero ricevere sequenze di angio-TC per ottimizzare il processo diagnostico.

Nei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e sospetta EP, l'esecuzione di test radiologici è difficile a causa della posizione prona del paziente e delle condizioni cliniche instabili.

In questo caso, l'evidenza ecocardiografica di deterioramento della funzione ventricolare destra o (più raramente) di transito di trombo rappresenta un reperto rilevante che giustifica ulteriori passaggi diagnostici e su questa base l'inizio di trattamenti specifici.

## 6) Stratificazione della prognosi dei pazienti con COVID-19

Uno stato infiammatorio più elevato (identificato dall'aumento dei livelli di proteina C reattiva o dal rapporto neutrofilo / linfociti) è stato correlato a un esito peggiore, inclusa una minore sopravvivenza.

Anche la misurazione della troponina e del peptide natriuretico cerebrale (BNP) è utile, poiché un aumento di questi parametri indica un danno miocardico acuto e un sovraccarico emodinamico.

Varie anomalie nei parametri emostatici erano associate a un rischio più elevato di complicanze cardiovascolari, ventilazione meccanica e mortalità, in particolare, trombocitopenia (specialmente <math> < 50.000 \times 10^9/L </math>) e aumento del D-dimero (> 3 µg/mL), fibrinogeno (> 1 g/L) o prodotti di degradazione della fibrina.

Studi recenti hanno suggerito una relazione tra la gravità nel decorso clinico di COVID-19 e il prolungamento spontaneo del tempo di protrombina (> 3 s) o il prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (> 5 s). Di conseguenza, tutti i suddetti marker emostatici dovrebbero essere monitorati di routine in questi pazienti, con l'obiettivo di ottenere una stratificazione prognostica più accurata.

## 7) Gestione del trattamento antitrombotico in pazienti con COVID-19 complicato da tromboembolismo venoso

Nei pazienti COVID-19 con TEV, le indicazioni per il trattamento si basano su linee guida preesistenti e dovrebbero essere integrate con valutazioni specifiche relative all'infezione da SARS-CoV-2<sup>142</sup>.

---

<sup>142</sup> Zhou F, Yu T, Du R, et al.

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

Come sopra descritto, la scelta del regime terapeutico deve tener conto anche di considerazioni riguardanti la gravità della presentazione clinica, la coesistenza di patologie renali, disfunzioni epatiche e/o trombocitopenia, e possibili interazioni farmacologiche con farmaci antivirali.

L'utilizzo di anticoagulanti parenterali rappresenta la migliore opzione iniziale, grazie alla maggiore gestibilità e al minor rischio di interferenza farmacologica.

La EBPM a dosaggi anticoagulanti (cioè **enoxaparina** sottocutanea 1 mg/kg/ 2 volte al dì o **nadroparina** 86 UI / kg / 2 volte al dì) dovrebbe essere preferita all'UFH, che espone gli operatori sanitari ad un aumentato rischio di contagio, a causa dei frequenti prelievi di sangue per l'aggiustamento della dose.

L'UFH deve essere utilizzata solo in pazienti con clearance della creatinina <30 ml / min. Una terapia invasiva con catetere per l'EP (terapia trombolitica locoregionale o embolectomia) è indicata in casi selezionati con controindicazione ai farmaci anticoagulanti, in coloro che manifestano eventi ricorrenti nonostante un'adeguata anticoagulazione o quando non è possibile eseguire la fibrinolisi sistemica.

Dopo l'approccio iniziale con EBPM, i DOAC possono rappresentare un'opzione per il trattamento in ospedale di un episodio di TEV solo in pazienti con stabilità clinica e infiammazione in diminuzione.

Salvo controindicazione, i DOAC dovrebbero essere preferiti rispetto agli AVK, dato che sono più facili da gestire durante la degenza ospedaliera e il passaggio al successivo regime domiciliare. Tuttavia, come accennato in precedenza, la scelta del farmaco OAC deve considerare possibili interazioni con farmaci anti-SARS-CoV-2.<sup>143</sup>

## 8) Gestione della terapia anticoagulante nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 che sviluppano la fibrillazione atriale (FA)

Nei pazienti con COVID-19, l'insorgenza o la ricorrenza della FA è favorita da febbre, ipossia e attivazione adrenergica dovuta all'insufficienza respiratoria. In questo caso, il trattamento anticoagulante per la prevenzione degli eventi tromboembolici deve essere guidato dal punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc piuttosto che dalle caratteristiche degli episodi aritmici (ovvero, durata degli episodi, numero di recidive).

È ragionevole iniziare l'anticoagulazione con EBPM e poi passare a OAC durante il corso di ricovero, preferenzialmente con un DOAC, tenendo conto della possibile interferenza farmacologica.

## 9) Gestione dei pazienti con COVID-19 e trombosi arteriosa

I ricoveri per SCA (sindrome coronarica acuta) sono apparentemente diminuiti durante la pandemia.

Tuttavia, è stato osservato che il 20-30% dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 ha una storia di malattia cardiovascolare.

Come dimostrato in altre sindromi infiammatorie virali, una SCA dovuta a trombosi coronarica può derivare dalla destabilizzazione di lesioni preesistenti, a seguito della tempesta di citochine.

Data la scarsità di dati specifici, la gestione farmacologica e interventistica dei pazienti con COVID-19 e ACS dovrebbe seguire le linee guida preesistenti<sup>144</sup>, utilizzando protocolli ospedalieri specifici e misure appropriate per prevenire il contagio degli operatori sanitari<sup>145</sup>.

Come indicato in precedenza, in questo contesto, le strategie antiplastriniche giocano un ruolo cruciale.

---

[published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. Lancet.

2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>

<sup>143</sup> Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al.

COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review.

J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-2973. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164881/>

Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al.

Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19.

J Am Coll Cardiol. 2020;76(1):122-124. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202841/>

<sup>144</sup> Neumann FJ, et al; ESC Scientific Document Group.

2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.

Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Oct 1;40(37):3096.

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/2/87/5079120>

<sup>145</sup> Scotto Di Uccio F, et al

Position paper ANMCO: Organizzazione della Rete per il trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta durante emergenza pandemica COVID-19

[ANMCO Position paper: The network organization for the management of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic].

G Ital Cardiol (Rome). 2020 May;21(5):332-335. Italian. doi: 10.1714/3343.33129.

<https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/3343/articoli/33129/>

L'**Aspirina** può essere utilizzata senza specifiche preoccupazioni aggiuntive. Nei pazienti con COVID-19 e ACS in trattamento con Lopinavir / Ritonavir o Atazanavir, dovrebbe essere preferita la co-somministrazione di **aspirina e Prasugrel** dopo PCI.

Se il prasugrel è controindicato, può essere preso in considerazione l'uso di Clopidogrel o Ticagrelor, possibilmente con il test della loro efficacia antiplastrinica. Il metabolismo di Cangrelor è indipendente dalla funzionalità epatica. Non è prevista alcuna interazione farmacologica tra questo agente e tutti i farmaci utilizzati in COVID-19.

Da notare che nei pazienti con COVID-19, è stata segnalata un'alta incidenza di SCA, con presentazione simile ad un "infarto miocardico con elevazione del tratto ST (STEMI)" e senza lesioni coronariche.

In particolare, dati recenti hanno mostrato che circa il 40% dei pazienti con COVID-19 e STEMI non presentava lesioni *culprit* all'angiografia coronarica. Possibili meccanismi patogenetici di questo riscontro sono la miocardite acuta, l'infarto del miocardio di tipo 2 (dovuto alla mancata corrispondenza tra la domanda e l'offerta di ossigeno) o la miocardiopatia "Takotsubo-simili". Pertanto, in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata (o sospetta) e presentazione "simile allo STEMI", la terapia fibrinolitica deve essere presa in considerazione solo in casi selezionati, quando l'angiografia coronarica e un'eventuale rivascolarizzazione percutanea non possono essere eseguite tempestivamente e in sicurezza.

Per quanto riguarda la trombosi arteriosa nei vasi non coronarici, una recente indagine osservazionale ha riportato un'incidenza dell'1,6% di ictus ischemico tra i pazienti consecutivi ospedalizzati per COVID-19.

Inoltre, ci sono prove che i pazienti con infezione da SARS-CoV-2 possono avere una presentazione di ictus più grave rispetto ai pazienti non infetti. Infine, sono stati descritti casi di ictus ischemico associato a ischemia bilaterale acuta degli arti inferiori nel contesto della sindrome da antifosfolipidi.

## 10) Gestione dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 in via di sviluppo della coagulazione intravascolare disseminata

La coagulazione intravascolare disseminata (DIC) rappresenta una possibile complicanza in tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva con malattie infettive critiche. Nei pazienti con COVID-19, un decorso clinico grave è stato associato a DIC in > 50% dei casi.

<b>Evaluation of the risk of DIC</b>	Does the patient present a clinical condition consistent with DIC? No: do not proceed with the score Yes: proceed with the score
<b>ISTH score</b>	
Coagulation parameters	Prothrombin time, platelet count, D-dimer, degradation products of fibrin, fibrinogen
Diagnostic score	<i>Prolongation of prothrombin time:</i> ≤ 3 s = 0 points; > 3–≤ 6 s = 1 point; > 6 s = 2 points <i>Platelets:</i> ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /L = 0 points; < 100 × 10 <sup>9</sup> /L = 1 point; < 50 × 10 <sup>9</sup> /L = 2 points <i>D-DIMER, DEGRADATION PRODUCTS OF FIBRIN:</i> normal = 0 points; moderately increased = 2 points; markedly increased = 3 points <i>Fibrinogen:</i> > 1 g/L = 0 points; ≤ 1 g/L = 1 point
<b>ISTH score calculation</b>	≥ 5 points: compatible with DIC < 5 points: non-suggestive for DIC

DIC disseminated intravascular coagulation, ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis

## Meccanismo d'azione degli anticoagulanti nel COVID-19

### Eparine <sup>146</sup>

Come si è discusso sopra, i pazienti COVID-19 ospedalizzati spesso soffrono di un'importante coagulopatia correlata a infezioni e di rischi elevati di trombosi microvascolare, [\[1,14,17,20\]](#), e gli anticoagulanti possono avere effetti positivi, riducendo la gravità della malattia trombotica e l'iperattività della coagulazione, e possono anche avere effetti anti-infiammatori diretti benefici contro la sepsi e lo sviluppo di ARDS.

Le eparine, inclusa l'eparina non frazionata (UFH) e l'eparina a basso peso molecolare (EBPM), hanno diverse proprietà non anticoagulanti e possono esercitare effetti antinfiammatori.

<sup>146</sup> Riferimento per la bibliografia in apice tra parentesi rosse

Godino C, Scotti A, Maugeri N, et al.

Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence

[published online ahead of print, 2020 Sep 28]. Int J Cardiol. 2020;S0167-5273(20)33894-8. doi:10.1016/j.ijcard.2020.09.064

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7521414/>

Infatti le eparine bloccano la P-selectina, la proteina responsabile dell'interazione tra piastrine e neutrofili [21], inibiscono la risposta dei neutrofili e la NETosis [22] e riducono il rilascio di IL-1 $\beta$ , IL-6, E-selectina e ICAM-1 [23,24].

È noto che le citochine e in particolare la famiglia delle interleuchine (IL) svolgono un ruolo importante nell'infiammazione e hanno un effetto diretto sulle molecole plasmatiche, sugli eritrociti e sulle piastrine.

L'ipercoagulabilità e la compromissione della fibrinolisi sono solitamente i marcatori di diverse condizioni infiammatorie.

È stato riscontrato che IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 potrebbero causare ipercoagulazione, portando a coaguli di fibrina sparsi [25].

I pazienti con COVID-19 grave presentavano livelli più elevati di IL-6, suggerendo quindi che lo stato di ipercoagulabilità potrebbe essere correlato ai livelli elevati di citochine [26], [27], [28].

Oltre alle proprietà anticoagulanti e antinfiammatorie, altri meccanismi possono spiegare l'effetto favorevole delle eparine sui pazienti COVID-19. Infatti, sono in fase di studio per un potenziale utilizzo come agenti antivirali diretti per i loro effetti inibitori sull'adesione dei patogeni alle superfici cellulari.

L'effetto antivirale diretto delle eparine coinvolge l'eparan solfato, una famiglia di polisaccaridi, componenti ubiquitari presenti sulla superficie cellulare e nella matrice extracellulare di tutti gli animali [29].

L'eparan solfato è noto come punto di contatto iniziale tra le cellule bersaglio e diversi virus umani (cioè herpesvirus, virus dell'influenza A, virus dell'epatite C, virus dell'immunodeficienza umana, dengue) [30], [31], [32], [33], [34], compreso il SARS-CoV-2 [35].

**E' stato dimostrato che le eparine competono efficacemente con l'eparan solfato e quindi attenuano l'attacco virale e l'infezione cellulare.**

Inoltre, è noto che SARS-CoV2 è caratterizzato dalla presenza di diverse proteine Spike (S) che si proiettano dalla superficie del virione. Ogni proteina S è formata da due subunità (S1 e S2), la subunità S1 presenta il dominio di legame che interagisce con il recettore principale della cellula ospite, l'ACE2.

**Recentemente, è stato riportato che il dominio di legame del recettore SARS-CoV-2 S1 si lega all'eparina e che, in seguito al legame, viene indotto un cambiamento strutturale significativo, fornendo una chiara evidenza di un effetto antivirale diretto della EBPM nei pazienti con COVID-19. [35]**

L'ingresso del SARS-CoV-2 nella cellula umana richiede la scissione delle subunità S1-S2 per esporre S2 per l'adesione alla membrana cellulare [36,37]. È stato dimostrato che le proteasi cellulari TMPRSS, comprese le catepsine, il fattore Xa, la furina, la tripsina elaborano proteoliticamente la proteina spike e che il fattore Xa facilita l'ingresso di SARS-CoV nelle cellule [39]. Pertanto, combinando questa conoscenza con i meccanismi di azione di UFH e LMWH, che sono tutti inibitori di diverse proteasi come il fattore Xa, la trombina, la furina e la catepsina-L, [38][40] è stato ipotizzato che questo possa essere un altro meccanismo diretto delle eparine per evitare l'ingresso del virus.

## Terapia antiaggregante (o antiplastrinici) <sup>147</sup>

Gli antiaggreganti plastrinici sono farmaci antitrombotici che agiscono interferendo con specifiche fasi del processo di attivazione piastrinica.

In base al loro meccanismo di azione possono essere classificati in farmaci che:

1. modulano il metabolismo dell'acido arachidonico (AA): *aspirina, indobufene, triflusal, picotamide*;
2. inibiscono il recettore piastrinico dell'adenosin-difosfato (ADP) P2Y<sub>12</sub>: *ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel*;
3. aumentano i livelli di adenosin-monofosfato ciclico (cAMP): *dipiridamolo, cilostazolo*;
4. inibiscono la glicoproteina piastrinica GpIIb/IIIa: *abciximab, eptifibatide, tirofiban*;
5. inibiscono il recettore piastrinico della trombina PAR (Proteinase activated Receptor)-1: *vorapaxar*.

A differenza della terapia anticoagulante, non sono state riportate osservazioni cliniche sui possibili effetti protettivi o terapeutici della terapia antiplastrinica nel COVID-19.

Tuttavia, esiste un razionale fisiopatologico per i benefici teorici. SARS-CoV-2 infetta le cellule endoteliali utilizzando i recettori ACE-2, che sono ampiamente espressi sui tessuti vascolari di diversi organi (rene, cuore, cervello, intestino e fegato) [12,13]. L'istologia post mortem ha rivelato la tipica endotelite linfocitica come diretta conseguenza dell'infezione da SARS-CoV-2, con una diffusa infiammazione e disfunzione endoteliale [5].

<sup>147</sup> <https://anticoagulazione.it/index.php/le-terapie/terapia-antiaggregante-piastrinica>

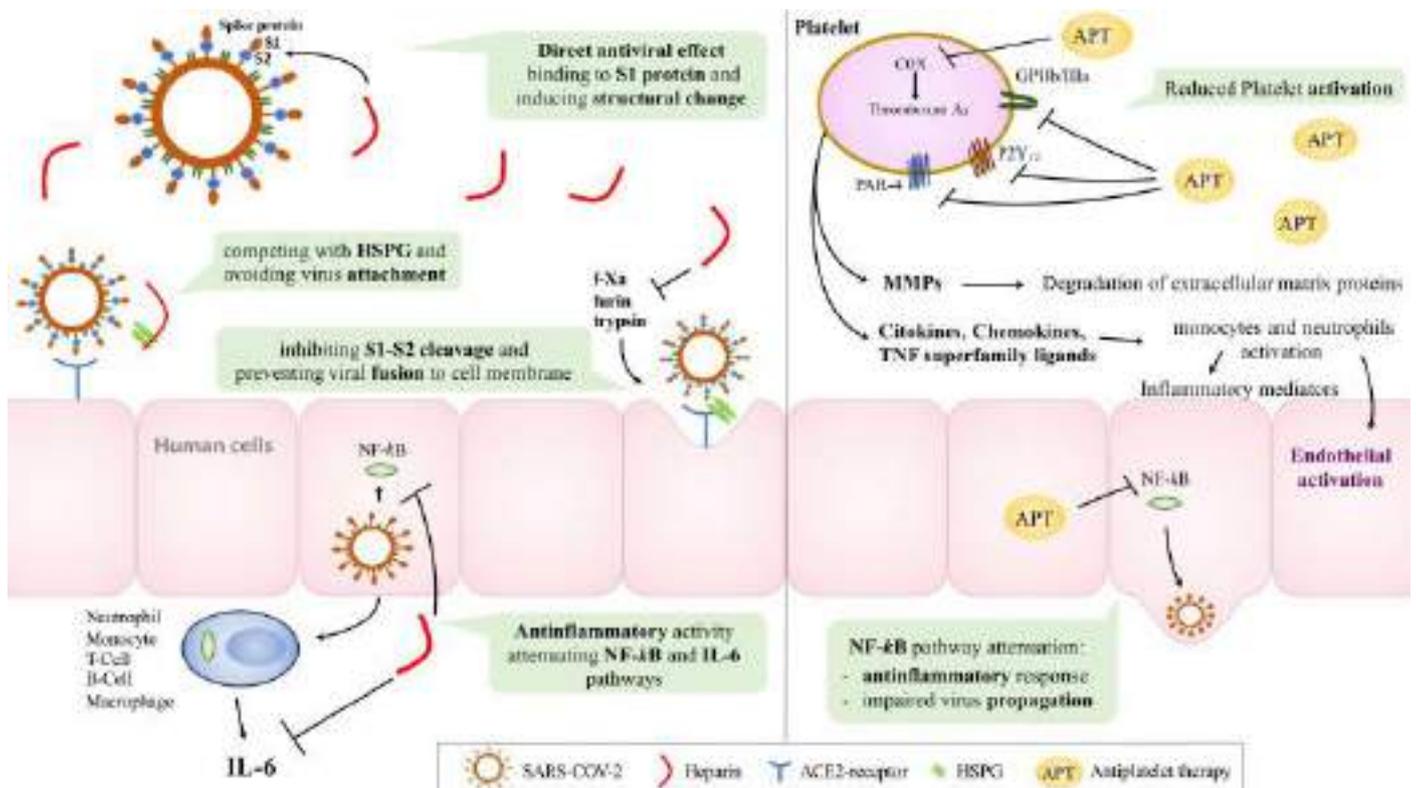
La disfunzione endoteliale favorisce uno spostamento dell'equilibrio emostatico verso lo stato procoagulante, innescando l'adesione e l'aggregazione piastrinica [41] e quindi avviando un processo tromboinfiammatorio.

In diversi modelli di danno tissutale durante l'infezione da virus (virus dell'influenza A, dengue, HIV-1, SARS), l'attivazione piastrinica non soppressa determina un'inflammation distruttiva [42].

Le piastrine attivate rilasciano considerevoli quantità di molecole proinfiammatorie (citochine, chemochine, gruppo ad alta mobilità box 1, metalloproteinasi e P-selectina), che inducono il rotolamento, l'adesione e il reclutamento dei neutrofili, e la NETosis [43].

Inoltre, l'interazione fisica tra le piastrine attivate e i neutrofili contribuisce ulteriormente alla ritenzione e l'attivazione dei neutrofili, alla degradazione delle proteine della matrice extracellulare e all'ulteriore attivazione dell'endotelio e alla generazione di trombina [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49].

Inoltre, in uno scenario infiammatorio elevato, come nel COVID-19, l'aumento della concentrazione plasmatica di TNF-alfa potrebbe contribuire all'attivazione piastrinica e all'espressione di un fenotipo piastrinico altamente trombotico poiché questo stimolo induce l'espressione del fattore tissutale biologicamente attivo sulla superficie piastrinica [50].



[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(20\)33894-8/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(20)33894-8/fulltext)

COX = cicloossigenasi; HSPG = proteoglicano eparan solfato; MMP = metalloproteinasi della matrice; NF-kb = fattore nucleare potenziatore della catena leggera kappa dei linfociti B attivati; SARS-COV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2; TNF = Fattore di necrosi tumorale.

Per l'approfondimento del meccanismo della coagulopatia associata al COVID-19 si rimanda al capitolo dedicato

[CAPITOLO-2-COMPLICAZIONI-RESPIRATORIE-PARTE-PRIMA-presentazione-clinica](#)

## LA TERAPIA CON INFUSIONE ENDOVENOSA DI IMMUNOGLOBULINE

Le immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG - Intravenous immunoglobulin) sono un prodotto ematico costituito da frazioni di IgG aggregate ottenute da circa 3000 a 60.000 campioni di plasma da donatori di sangue.

Dalla sua scoperta 60 anni fa, le IVIG sono state convenzionalmente usate come trattamento terapeutico per soggetti immunocompromessi che soffrono di malattie da immunodeficienza come l'ipogammaglobulinemia.

Il **plasma iperimmune** invece deriva da individui con titoli anticorpali elevati a patogeni specifici (persone convalescenti guarite dalla malattia) ed è stato utilizzato con successo nel trattamento delle infezioni, come il citomegalovirus e l'influenza H1N1.<sup>148</sup>

	Intravenous immunoglobulin (IVIG)	Hyperimmune sera
Preparation	- Pooled human plasma	- Pooled human plasma
Donors	- General population	- Individuals seropositive for specific pathogen(s) with sufficient neutralizing antibody titer(s)
Usage	- Ig replacement in primary and secondary immunodeficiency - Immune modulation	- Treatment of specific pathogen(s)
Benefits	- Provides widespread protection against common infections - Treatment of hyper-inflammatory states - Large donor pool - Commercial availability	- Targeted therapy in specific infection(s), especially novel infections without herd immunity
Limitations	- Absent or variable specific neutralizing antibody titer(s) against novel pathogen(s)	- Limited donor availability, must be previously exposed - Variable antibody titer among donors, limited timeframe for donation - May aggravate disease
Rationale for use in COVID-19	- May provide immunomodulatory effect in hyperinflammation state (limited/inconclusive data) - Competitively bind Fcγ receptor to prevent antibody-dependent enhancement triggered by virus-antibody immune complexes <sup>19</sup>	- Has demonstrated effectiveness in SARS and MERS corona virus infections <sup>16,17,18</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211658/>

## L'afèresi

L'afèresi è la procedura consigliata per ottenere il plasma e si basa sulla centrifugazione continua del sangue intero con separazione e raccolta del plasma.<sup>149</sup> L'efficacia di questa tecnica consiste nell'ottenere circa 400-800 mL di plasma da una singola donazione aferetica.

<sup>148</sup> Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! Clin Immunol. 2020;216:108459. doi:10.1016/j.clim.2020.108459  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211658/>

<sup>149</sup> Riferimento per la bibliografia citata in apice tra parentesi graffe rosse  
Annamaria P, Eugenia Q, Paolo S.

Il Servizio Trasfusionale dispone di locali idonei alla destinazione d'uso, al fine di limitare il rischio di errori, nonché di operazioni di pulizia e manutenzione per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

Per le attività di aferesi devono essere utilizzati separatori cellulari con caratteristiche prestazionali che garantiscano il massimo grado di sicurezza per il donatore, nonché la qualità dei prodotti finali, soddisfacendo i requisiti per la raccolta di emocomponenti aferesi come previsto dalla normativa vigente.

Per la sigillatura dei circuiti di connessione dei sistemi di prelievo i centri dispongono di sistemi di saldatura idonei a prevenire il rischio di contaminazione microbica durante la raccolta e la produzione di emocomponenti e sono in possesso di un dispositivo atto a congelare il plasma prodotto, per garantire il rispetto le specifiche definite dalle normative vigenti.

Le unità di plasma raccolte vengono quindi sottoposte ai test di qualificazione biologica previsti dal DM 2/11/2015 e pertanto dovranno risultare negativi per i seguenti marker virali: - HBV- HIV-HCV sierologico e molecolare, Sifilide sierologico.<sup>150</sup>

Poiché si tratta di plasma convalescente da donatori non periodici, devono essere eseguiti anche:

- i test HAV e Parvovirus B19-DNA (<105 copie / ml).
- il contenuto di immunoglobuline (IgG, IgM, IgA),
- il titolo dell'anticorpo specifico (secondo l'EIA deve essere > 160 o equivalente con un altro metodo).

L'efficacia di questa terapia è stata associata alla concentrazione di Ab neutralizzanti nel plasma dei donatori.

## Volume e posologia

Il volume e la posologia di somministrazione del plasma iperimmune sono variabili e aneddotici perché si basano sull'esperienza clinica acquisita in precedenti epidemie e sul confronto con studi clinici cinesi su pazienti affetti da Sars-Cov-2 <sup>[32]</sup>

Sulla base degli studi sul Sars-Cov-1, il plasma terapeutico iperimmune è stato utilizzato a un dosaggio di 5 mL/kg con un titolo di neutralizzazione degli anticorpi di 1: 160 <sup>[16]</sup>.

Va inoltre considerato che 3,125 / mL / kg di plasma hanno un titolo anticorpale > 1,64, quindi 5 mL / kg di plasma corrispondono a un titolo di globuline iperimmuni 1: 160. Se consideriamo un paziente tipico di circa 80 Kg il volume di plasma da infondere sarà di 250 ml (3.125 mL / kg x 80 Kg = 250 ml) > 1,64 <sup>[31]</sup>.

La tempistica e il dosaggio terapeutico da utilizzare in base alle diverse esperienze cliniche sono i seguenti: 250-300 mL di plasma iperimmune somministrato a ciascuno dei pazienti ammessi per un massimo di 3 volte entro 5 giorni <sup>[32]</sup>.

Il volume massimo somministrato non deve superare i 600 ml in quanto l'uso di volumi di plasma maggiori sarebbe controindicato a causa del rischio di sovraccarico <sup>[41]</sup>.

## Tempistica di somministrazione

La somministrazione tempestiva è fortemente consigliata, è ottimale nei primi 7 giorni, l'efficacia si mantiene buona entro 14 giorni, certamente non è indicata oltre le tre settimane dall'insorgenza della malattia. È importante eseguire la terapia durante la fase di replicazione virale <sup>[31], [32], [33], [34]</sup>

## Effetti avversi e controindicazioni

L'immunoterapia passiva, secondo gli studi condotti sul virus Ebola e Mers-Cov, comporta eventi avversi gravi nel 2% dei casi sotto forma di danno polmonare acuto correlato alla trasfusione (TRALI) ed eventi avversi lievi nell'8% dei pazienti trattati, il 5% dei quali ha avuto una reazione febbrile e il 4% una reazione urticarioide. <sup>[28] - [35]</sup>

Studi effettuati su modelli animali (macachi Rhesus) hanno evidenziato il rischio di potenziamento dipendente da anticorpi (ADE), come si discuterà sotto. Questo fenomeno è collegato alla sierconversione precoce prima della clearance del virus a livello polmonare con un aumento del danno infiammatorio dipendente dai macrofagi da parte di questi anticorpi non neutralizzanti <sup>151</sup>. Infine, questo prodotto è soggetto a tutte le precauzioni riguardanti gli effetti indesiderati e le controindicazioni comuni alla terapia con plasma umano; questi includono in particolare: l'assoluta controindicazione alla sua somministrazione in deficit completi di IgA, (per questo motivo il dosaggio di IgA è consigliato prima dell'inizio della terapia), e la cautela contro il sovraccarico circolatorio (TACO: complicanza che accade durante o immediatamente dopo la trasfusione, a causa dell'eccessiva velocità di

---

Anti-SARS-CoV-2 hyperimmune plasma workflow.

Transfus Apher Sci. 2020;59(5):102850. doi:10.1016/j.transci.2020.102850

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283061/>

<sup>150</sup> Gazzetta Ufficiale I.T. 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. [Accessed 28 December 2015]

<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/12/28/15A09709/sg>

<sup>151</sup> Dzik S.

COVID-19 Convalescent Plasma: Now Is the Time for Better Science.

Transfus Med Rev. 2020;34(3):141-144. doi:10.1016/j.tmr.2020.04.002

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177063/>

trasfusione in rapporto alla riserva cardiovascolare. I sintomi sono dati da tachicardia, dispnea, congestione polmonare e cefalea)<sup>152</sup>.

## La ricerca clinica

Va tenuto presente che secondo l'OMS, l'uso della terapia al plasma è consentito a fronte di "malattie gravi per le quali non esistono cure farmacologiche efficaci"<sup>153</sup>. Il 23 Agosto la Food and Drug Administration (FDA), ha approvato l'uso della CP per uso compassionevole nel trattamento di pazienti con infezione critica da COVID-19,<sup>154</sup> e la Commissione Europea ha recentemente finanziato un progetto di ricerca ( SUPPORT-E: SUPporting high quality evaluation of COVID-19 convalescent Plasma throughout Europe) per determinare se la trasfusione di plasma convalescente COVID-19, è un trattamento efficace e sicuro.<sup>155</sup>

L'efficacia e la sicurezza dell'immunoterapia con il plasma dei convalescenti è testata principalmente in Asia con 5 tipi di studi clinici:

- per uso profilattico post-esposizione
- in pazienti con malattia lieve
- in pazienti con malattia moderata
- come terapia di salvataggio
- in pazienti pediatrici ad alto rischio

I risultati della ricerca clinica rimangono tuttora non conclusivi riguardo l'efficacia della terapia con plasma iperimmune o di convalescenti nel COVID-19,<sup>156</sup> nonostante siano particolarmente incoraggianti i riscontri positivi pubblicati soprattutto da equipe italiane.<sup>157</sup>

<sup>152</sup> SIMTI /SIDEM; 2020. SIMTI /SIDEM "Position paper" sulla produzione di plasma iperimmune da utilizzare nella terapia della malattia da SARS-CoV2. <https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2020/04/SIMTI-SIDEM-convalescent-plasma.pdf> [Accessed 26 March 2020]

<sup>153</sup> World Health Organization. (2020). Guidance on maintaining a safe and adequate blood supply during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and on the collection of COVID-19 convalescent plasma: interim guidance, 10 July 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333182>

<sup>154</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment>

<sup>155</sup> [https://ec.europa.eu/info/news/commission-supports-crucial-research-convalescent-plasma-treat-covid-19-2020-sep-11\\_en](https://ec.europa.eu/info/news/commission-supports-crucial-research-convalescent-plasma-treat-covid-19-2020-sep-11_en)

<sup>156</sup> Wooding DJ, Bach H. Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: lessons from past coronavirus outbreaks. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1436-1446. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.005 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417293/>

Rojas M, Anaya JM. Why will it never be known if convalescent plasma is effective for COVID-19. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100069. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100069 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7641519/>

<sup>157</sup> Perotti C, et al. Covid-19 plasma task force. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof-of-concept single arm multicenter trial. *Haematologica.* 2020 Jul 23:haematol.2020.261784. doi: 10.3324/haematol.2020.261784. Epub ahead of print. <https://haematologica.org/article/view/9826>

Grisolia G, Franchini M, Glingani C, et al. Convalescent plasma for coronavirus disease 2019 in pregnancy: a case report and review. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100174. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100174 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332432/>

Sun M, Xu Y, He H, et al. A potentially effective treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of convalescent plasma therapy in treating severe infectious disease. *Int J Infect Dis.* 2020;98:334-346. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.107 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334933/>

Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol.* 2020;190(11):2290-2303. doi:10.1016/j.ajpath.2020.08.001 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417901/>

Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al.

In particolare, vanno citate le conclusioni della recente revisione (12.10.2020) del Cochrane \* sull'efficacia del plasma convalescente <sup>158</sup>:

\* La Cochrane Collaboration è una iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative all'efficacia ed alla sicurezza degli interventi sanitari.

“ Non siamo sicuri se il plasma convalescente sia utile per le persone ricoverate in ospedale con COVID-19. Le informazioni sugli eventi avversi di grado 3 e 4 erano limitate per determinare l'effetto della terapia plasmatica di convalescenza sugli eventi clinicamente rilevanti. In assenza di un gruppo di controllo, non siamo in grado di valutare la sicurezza relativa della terapia con plasma convalescente. Sebbene siano stati compiuti importanti sforzi per condurre ricerche su COVID-19, reclutare il numero previsto di partecipanti per questi studi è problematico. La conclusione anticipata dei primi due RCT che studiano il plasma convalescente e la mancanza di dati da 20 studi che hanno completato o dovevano essere completati al momento di questo aggiornamento illustrano queste criticità. Occorre dare la priorità a studi ben progettati. Inoltre, gli studi dovrebbero riportare i risultati nello stesso modo e dovrebbero considerare l'importanza di mantenere la comparabilità in termini di co-interventi somministrati in tutti i bracci dello studio. Ci sono 138 studi in corso che valutano il plasma convalescente e le immunoglobuline iperimmuni, di cui 73 sono RCT (tre già completati). Questo è il secondo aggiornamento in corso e continueremo ad aggiornare periodicamente questa recensione. Aggiornamenti futuri potrebbero mostrare risultati diversi da quelli qui riportati.”

## Meccanismo d'azione

Ad oggi, nonostante l'efficacia del trattamento con CP e IVIG in diverse malattie autoimmuni e infiammatorie, il meccanismo con cui ciò avviene rimane ancora poco definito. <sup>159</sup>

Per un approfondimento si rimanda alla review “Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action” di Manuel Rojas et al in cui vengono discussi nel dettaglio i possibili meccanismi di azione della CP e la loro ripercussione nella patogenesi COVID-19, inclusa la neutralizzazione diretta del virus, il controllo di un sistema immunitario iperattivo (tempesta di citochine, rapporto Th1/Th17, attivazione del complemento) e l'immunomodulazione di uno stato ipercoagulabilità. <sup>160</sup>

---

Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG [published online ahead of print, 2020 Nov 4]. Am J Pathol. 2020;S0002-9440(20)30489-2. doi:10.1016/j.ajpath.2020.10.008 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609241/>

Khulood D, Adil MS, Sultana R, Nimra .

Convalescent plasma appears efficacious and safe in COVID-19. Ther Adv Infect Dis. 2020;7:2049936120957931. Published 2020 Sep 28. doi:10.1177/2049936120957931 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534072/>

Choi JY.

Convalescent Plasma Therapy for Coronavirus Disease 2019. Infect Chemother. 2020;52(3):307-316. doi:10.3947/ic.2020.52.3.307 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533207/>

<sup>158</sup> Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N.

Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 12;10:CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub3. PMID: 33044747. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600.pub3/full> [https://www.cochrane.org/CD013600/HAEMATOL\\_plasma-people-who-have-recovered-covid-19-effective-treatment-people-covid-19](https://www.cochrane.org/CD013600/HAEMATOL_plasma-people-who-have-recovered-covid-19-effective-treatment-people-covid-19)

<sup>159</sup> Hoffmann JHO, Enk AH.

High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Skin Autoimmune Disease. Front Immunol. 2019 Jun 11;10:1090. doi: 10.3389/fimmu.2019.01090. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579842/>

Pandey A, Nikam AN, Shreya AB, et al.

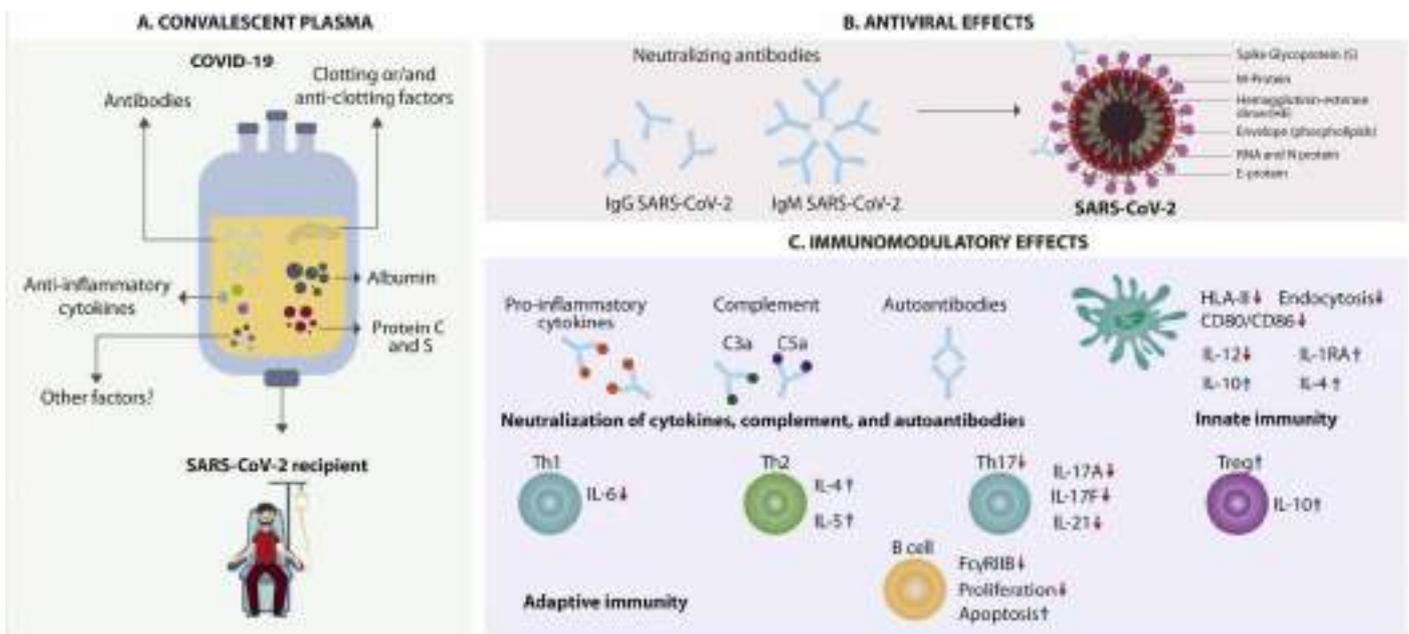
Potential therapeutic targets for combating SARS-CoV-2: Drug repurposing, clinical trials and recent advancements. Life Sci. 2020;256:117883. doi:10.1016/j.lfs.2020.117883 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263255/>

<sup>160</sup> Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al.

Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198427/>

La composizione del CP è complessa e include un'ampia gamma di componenti derivanti dal sangue, tra i quali una miscela di sali inorganici, composti organici, acqua e oltre 1000 proteine. Gli altri fattori identificati sono albumina, immunoglobuline, complementi, fattori della coagulazione e antitrombotici.

I principali componenti del plasma convalescente sono illustrati nella seguente Fig. A<sup>161</sup>. Oltre agli anticorpi neutralizzanti (NABs), si trovano nel plasma ulteriori anticorpi protettivi che potrebbero mostrare un effetto antivirale, tra cui l'immunoglobulina G (IgG) e l'immunoglobulina M (IgM). Anche l'immunoglobulina A (IgA) può essere importante, soprattutto per le infezioni virali della mucosa. I non-NAB che si legano al virus ma non influenzano la sua capacità di replicarsi potrebbero contribuire alla profilassi e/o al miglioramento del recupero. La risposta immunitaria umorale colpisce principalmente la proteina spike (S). (Fig. B)<sup>162</sup>, mentre gli effetti antinfiammatori del CP includono la rete di autoanticorpi e la regolazione di un sistema immunitario iperattivo. Inoltre, alcuni anticorpi prevengono la cascata del complemento (cioè C3a e C5a) e limitano la formazione di immunocomplessi (Fig. C)<sup>163</sup>.



Tratto da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198427/>

## Rappresentazione schematica dei componenti del plasma convalescente e dei suoi meccanismi di azione.

**A.** Principali componenti del plasma convalescente.

**B.** Effetti antivirali di NABs. Le IgG e le IgM sono i principali isotipi, sebbene anche le IgA possano essere importanti, in particolare nelle infezioni virali della mucosa. Altri non-NABs possono esercitare un effetto protettivo. La risposta immunitaria umorale è principalmente diretta verso la proteina spike (S).

**C.** Gli effetti anti-infiammatori della CP includono la rete di autoanticorpi e il controllo di un sistema immunitario iperattivo (ad es. tempesta di citochine, rapporto Th1 / Th17, attivazione del complemento e regolazione di uno stato ipercoagulativo) (vedi testo per dettagli). N: Nucleoproteina; M: membrana; E: envelope

<sup>161</sup> Benjamin RJ, McLaughlin LS.

Plasma components: properties, differences, and uses.

Transfusion. 2012 May;52 Suppl 1:9S-19S. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03622.x. PMID: 22578375.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1537-2995.2012.03622.x>

<sup>162</sup> Bloch EM et al

Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.

J Clin Invest. 2020 Jun 1;130(6):2757-2765. doi: 10.1172/JCI138745.

<https://www.jci.org/articles/view/138745>

<sup>163</sup> Lutz HU, Späth PJ.

Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin mediated through modulation of complement activation.

Clin Rev Allergy Immunol. 2005 Dec;29(3):207-12. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:207. PMID: 16391395.

<https://link.springer.com/article/10.1385/CRIAI:29:3:207>

Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L, Szebeni J, Alving CR, Carroll MC, Berkower I, Stojilkovic SS, Metcalfe DD.

F(ab)'2-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins.

Nat Med. 2003 Apr;9(4):431-8. doi: 10.1038/nm836. Epub 2003 Mar 3. PMID: 12612546.

<https://www.nature.com/articles/nm836>

I possibili meccanismi alla base dell'efficacia delle IVIG ruotano principalmente attorno alla loro capacità di modificare la risposta immunitaria.

In particolare, vanno segnalati i meccanismi legati alle regioni [Fab'2 ed Fc](#) degli anticorpi presenti nel plasma:

- **F(ab')<sub>2</sub>** (regione dell'anticorpo legante l'antigene): la preparazione di IVIg include anticorpi anti-idiotipici che bloccano gli anticorpi riceventi autoreattivi <sup>164</sup>. Questa reazione è fondamentale per controllare gli autoanticorpi nei pazienti con malattie autoimmuni.

In questo senso, un recente report in pazienti con COVID-19, ha mostrato che i pazienti in condizioni critiche hanno mostrato positività per gli anticorpi IgA anti-cardiolipina così come per gli anticorpi IgA e IgG anti-β2-glicoproteina I <sup>165</sup>.

Questa evidenza può suggerire che il CP-COVID-19 possa neutralizzare questo tipo di autoanticorpi riducendo le probabilità di eventi trombotici (cioè di una malattia simile alla sindrome da antifosfolipidi), specialmente nei pazienti critici.

Sulla stessa linea, un recente report su di un paziente con sindrome di Sjögren e COVID-19 trattato con successo con CP può suggerire che questa strategia è sicura ed efficace in condizioni di autoimmunità <sup>166</sup>.

Inoltre, alcuni anticorpi inibiscono la cascata del complemento (cioè C3a e C5a) e limitano la formazione di immunocomplessi <sup>[153]</sup>. I topi carenti di complemento con infezione da SARS-CoV indotta hanno mostrato una marcata diminuzione dei titoli virali, della secrezione di citochine infiammatorie e chemochine e dell'infiltrazione di cellule immunitarie all'interno del polmone rispetto ai controlli.

Questi risultati suggeriscono che l'attivazione del complemento contribuisca ampiamente all'infiammazione sistemica e alla migrazione dei neutrofili ai polmoni, perpetuando il danno tissutale <sup>167</sup>. Ulteriori studi hanno dimostrato che le IgG trasferite dal plasma neutralizzano le citochine come IL-1β e TNFα <sup>168</sup>.

In questo senso, l'immunità passiva per infusione di CP-COVID-19 può limitare la cascata infiammatoria guidata da anticorpi patogeni, nonché il danno cellulare indotto dall'attivazione della cascata del complemento in ambienti infiammatori eccessivi.

- **Fc** (regione effettrice): Il recettore FcRn è un regolatore critico dell'emivita delle IgG ed agisce prevenendo la degradazione e l'eliminazione delle IgG, mediante un meccanismo di [pinocitosi](#) che consente la captazione degli anticorpi all'interno della cellula e la loro successiva escrezione <sup>169</sup>.

---

<sup>164</sup> Rossi F, Dietrich G, Kazatchkine MD.

Anti-idiotypes against autoantibodies in normal immunoglobulins: evidence for network regulation of human autoimmune responses. *Immunol Rev.* 1989 Aug;110:135-49. doi: 10.1111/j.1600-065x.1989.tb00031.x. PMID: 2676846.  
<https://europepmc.org/article/med/2676846>

Spalter S.H., Kaveri S., Kazatchkine M.D. Anti-idiotypes to autoantibodies in therapeutic preparations of normal polyspecific human IgG (intravenous immunoglobulin, IVIg) In: Shoenfeld Y., Kennedy R.C., Ferrone Infection and Cancer SBT-I in MA, editors. *Idiotypes Med. Autoimmun. Infect. Cancer.* Elsevier; Amsterdam: 1997. pp. 217–225. Editors

Luc Mouthon, Michel D. Kazatchkine, *Autoantibodies in Therapeutic Preparations of Human IgG (IVIg)*, Editor(s): James B. Peter, Yehuda Shoenfeld, *Autoantibodies*, Elsevier Science B.V., 1996, Pages 91-95, ISBN 9780444823830, <https://doi.org/10.1016/B978-044482383-0/50014-5>.  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444823830500145>)

<sup>165</sup> Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al.  
Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19.  
*N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161262/>

<sup>166</sup> Ye M, Fu D, Ren Y, et al.  
Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China  
[published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25882. doi:10.1002/jmv.25882  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262027/pdf/JMV-9999-na.pdf>

<sup>167</sup> Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al.  
Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis.  
*mBio.* 2018;9(5):e01753-18. Published 2018 Oct 9. doi:10.1128/mBio.01753-18  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6178621/>

<sup>168</sup> Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S.  
Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy.  
*Immunol Rev.* 1994 Jun;139:5-19. doi: 10.1111/j.1600-065x.1994.tb00854.x.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-065x.1994.tb00854.x?sid=nlm%3Apubmed>

<sup>169</sup> Sand KM, Bern M, Nilsen J, Noordzij HT, Sandlie I, Andersen JT.  
Unraveling the Interaction between FcRn and Albumin: Opportunities for Design of Albumin-Based Therapeutics.

È stato dimostrato che la saturazione di questo recettore da parte dell'IVIg può rappresentare il meccanismo più probabile per eliminare gli autoanticorpi in condizioni di autoimmunità accorciandone la loro durata<sup>170</sup> e quindi la saturazione di FcRn può fornire un'ulteriore via immunomodulante nei pazienti COVID-19 che ricevono CP.

I recettori Fcγ si trovano in quasi tutte le cellule immunitarie e sono fattori critici nella modulazione o nell'inibizione dell'attività delle cellule immunitarie, inclusi i linfociti. L'attivazione del recettore Fcγ da parte delle IgG induce la sovraregolazione di FcγRIIB associata ad effetti inibitori.<sup>171</sup>

Ciò è stato dimostrato nelle cellule B, dove la sovraregolazione di FcγRIIB è un fattore determinante per la risposta alle IVIg nei pazienti con malattia di Kawasaki<sup>172</sup>.

Un possibile meccanismo è che l'infusione di IVIG ad alte dosi impedisca l'attivazione dell'FcγR attraverso la saturazione del legame di questi recettori con le IgG infuse, nonché attraverso un aumento dell'espressione di FcγRIIB inibente.<sup>173</sup>

---

Front Immunol. 2015;5:682. Published 2015 Jan 26. doi:10.3389/fimmu.2014.00682  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306297/>

Chaigne B, Mouthon L.  
Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin.  
Transfus Apher Sci. 2017 Feb;56(1):45-49. doi: 10.1016/j.transci.2016.12.017. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28161150.  
<http://trasci.com/retrieve/pii/S1473050216302038>

Nimmerjahn F, Ravetch JV.  
Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin.  
Annu Rev Immunol. 2008;26:513-33. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090232. PMID: 18370923.  
<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090232>

<sup>170</sup> Akilesh S, Petkova S, Sproule TJ, Shaffer DJ, Christianson GJ, Roopenian D.  
The MHC class I-like Fc receptor promotes humorally mediated autoimmune disease.  
J Clin Invest. 2004;113(9):1328-1333. doi:10.1172/JCI18838  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC398424/>

<sup>171</sup> Nimmerjahn F, Ravetch JV.  
Fcγ receptors: old friends and new family members.  
Immunity. 2006 Jan;24(1):19-28. doi: 10.1016/j.immuni.2005.11.010. PMID: 16413920.  
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1074-7613%2805%2900383-3>

<sup>172</sup> Shrestha S, Wiener H, Shendre A, et al.  
Role of activating FcγR gene polymorphisms in Kawasaki disease susceptibility and intravenous immunoglobulin response.  
Circ Cardiovasc Genet. 2012;5(3):309-316. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.962464  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444514/>

<sup>173</sup> Nat Rev Immunol 2013 Mar;13(3):176-89. doi: 10.1038/nri3401. Epub 2013 Feb 15.  
Intravenous Immunoglobulin Therapy: How Does IgG Modulate the Immune System?  
Inessa Schwab 1, Falk Nimmerjahn

Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M.  
Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: State of the Art.  
Clin Microbiol Rev. 2020;33(4):e00072-20. Published 2020 Aug 12. doi:10.1128/CMR.00072-20  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430293/>

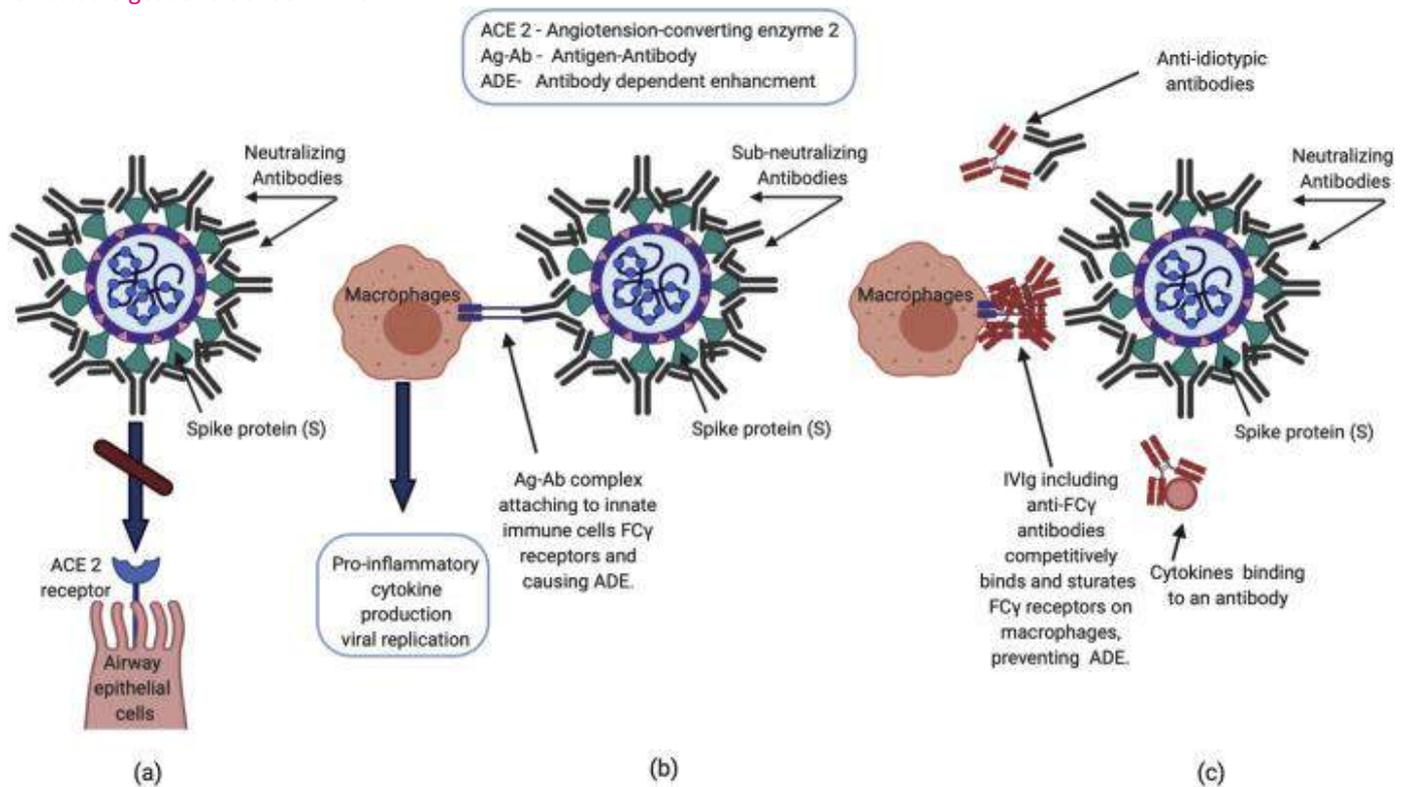
Piyush R, Rajarshi K, Khan R, Ray S.  
Convalescent plasma therapy: a promising coronavirus disease 2019 treatment strategy.  
Open Biol. 2020;10(9):200174. doi:10.1098/rsob.200174  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536086/>

Rojas M, et al.  
Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action  
Autoimmun Rev. 2020;102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198427/>

Fischer JC, et al.  
The role of passive immunization in the age of SARS-CoV-2: an update.  
Eur J Med Res. 2020;25(1):16. doi:10.1186/s40001-020-00414-5  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220618/>

Brown BL, McCullough J.  
Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19.  
Transfus Apher Sci. 2020;102790. doi:10.1016/j.transci.2020.102790  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194745/>

Ne segue che l'infusione di CP può aiutare la modulazione della risposta immunitaria tramite i recettori Fcγ e merita attenzione nell'attuale gestione del COVID-19.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211658/>

### Meccanismi proposti degli anticorpi neutralizzanti e IVIG nell'infezione COVID-19.

(a) Gli anticorpi neutralizzanti impediscono alla proteina spike SARS-CoV2 di legarsi al recettore ACE2, inibendo l'ingresso virale nella cellula.

(b) I complessi immunitari costituiti da antigeni virali e anticorpi sub-neutralizzanti antivirali possono attivare i recettori Fcγ sulle cellule immunitarie innate (ad es. macrofagi) nel polmone, innescando una risposta infiammatoria esagerata che porta a lesioni polmonari acute attraverso un potenziamento dipendente dagli anticorpi (ADE). Inoltre, il virus associato agli anticorpi può essere interiorizzato attraverso i recettori Fcγ, potenziando la replicazione virale.

(c) Meccanismi proposti in base ai quali IVIG esercita un'azione antinfiammatoria includono la saturazione del legame del recettore Fcγ, il legame anti-idiotipico agli anticorpi anti-virali e il legame delle citochine proinfiammatorie.

Bloch EM, et al.

Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.

J Clin Invest. 2020;130(6):2757-2765. doi:10.1172/JCI138745

<https://www.jci.org/articles/view/138745>

Sullivan HC, Roback JD.

Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic

Transfus Med Rev. 2020;S0887-7963(20)30025-0. doi:10.1016/j.tmr.2020.04.001

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179481/>

Knudson CM, Jackson JB.

COVID-19 convalescent plasma: phase 2.

Transfusion. 2020;10.1111/trf.15842. doi:10.1111/trf.15842

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267265/>

de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE.

Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development.

EBioMedicine. 2020;55:102768. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102768

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161485/>

Morabito CJ, Gangadharan B.

Active Therapy with Passive Immunotherapy May Be Effective in the Fight against COVID-19.

Clin Transl Sci. 2020;13(5):835-837. doi:10.1111/cts.12816

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7485949/>

Per quanto riguarda le **limitazioni dell'uso delle IVIG e del plasma iperimmune**, uno studio recente sull'infezione da DENV secondaria su un modello animale di topo immunocompetente, ha dimostrato che i topi trattati con IVIG presentavano un **aumento della mortalità, esacerbazione della gravità della malattia ed elevata replicazione del virus in modo dose-dipendente**. Un ulteriore esame ha riscontrato titoli sub-neutralizzanti di anticorpi anti-DENV nel siero di topi trattati con IVIG come fattore che contribuisce all'aggravamento <sup>174</sup>.

Ne segue che la somministrazione di IVIG va preceduta dalla ricerca e la purificazione dagli anticorpi non neutralizzanti nel siero in caso di infezioni in cui sia possibile l'ADE come potenziamento della malattia. <sup>175</sup>

## ANTISTAMINICI

I coronavirus sviluppano meccanismi particolari per invadere il corpo e le cellule immunitarie, inclusi i mastociti. La risposta dell'ospite all'invasione dei virus a RNA attiva i TLR3 presenti sui mastociti con produzione di IFN antivirale e di chemochine (effetto positivo). Tuttavia spesso il virus provoca solo la sensibilizzazione dei mastociti con la sintesi di IgE che si legano al recettore FcεRI e innescano una violenta reazione infiammatoria, oppure stimola i mastociti della mucosa a rilasciare citochine pro-infiammatorie come TNF, IL-1, IL-6 e proteasi, che aggravano lo stato infiammatorio e le risposte autoimmuni (effetto negativo).<sup>176</sup>

I mastociti attivati dal virus producono istamina, prostaglandina D2 (PGD2) e leucotriene C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) che inducono broncocostrizione acuta e infiammazione polmonare. (sindrome da attivazione dei mastociti) <sup>177</sup>

---

<sup>174</sup> Med Microbiol Immunol 2014 Aug;203(4):231-50. doi: 10.1007/s00430-014-0334-5.

Subversion of Early Innate Antiviral Responses During Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection Induces Severe Disease in Immunocompetent Mice

Vivian V Costa et al

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00430-014-0334-5>

Fleming AB, Raabe V.

Current studies of convalescent plasma therapy for COVID-19 may underestimate risk of antibody-dependent enhancement.

J Clin Virol. 2020;127:104388. doi:10.1016/j.jcv.2020.104388

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187833/>

<sup>175</sup> Shoenfeld Y.

Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning.

Autoimmun Rev. 2020;19(6):102538. doi:10.1016/j.autrev.2020.102538

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7131471/>

<sup>176</sup> Criado PR, Pagliari C, Criado RFJ, Marques GF, Belda W Jr.

What the physicians should know about mast cells, dendritic cells, urticaria, and omalizumab during COVID-19 or asymptomatic infections due to SARS-CoV-2? Dermatol Ther. 2020 Jul 25:e14068. doi: 10.1111/dth.14068. Epub ahead of print. PMID: 32713127.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14068>

Henault J, Riggs JM, Karnell JL, et al.

Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity.

Nat Immunol. 2016;17(2):196-203. doi:10.1038/ni.3326

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718782/>

<sup>177</sup> Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ.

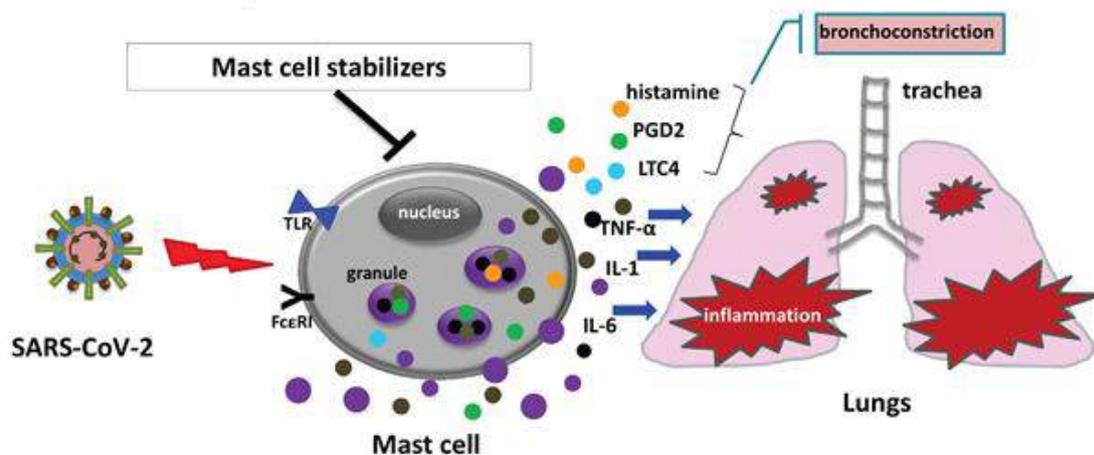
Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome.

Int J Infect Dis. 2020;100:327-332. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.016

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7529115/>

Conti P, Caraffa A, Tetè G, Gallenga CE, Ross R, Kritas SK, Frydas I, Younes A, Di Emidio P, Ronconi G. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Sep-Oct;34(5):1629-1632. doi: 10.23812/20-2EDIT. PMID: 32945158.

[https://www.biolifesas.org/biolife/wp-content/uploads/2020/09/Conti\\_cytokine\\_storm.pdf](https://www.biolifesas.org/biolife/wp-content/uploads/2020/09/Conti_cytokine_storm.pdf)



<https://www.cebm.net/covid-19/mast-cell-stabilisers-leukotriene-antagonists-and-antihistamines-a-rapid-review-of-effectiveness-in-covid-19/>

Per un approfondimento sul meccanismo della sindrome da attivazione dei mastociti nel COVID-19 si rimanda al capitolo

[COMPLICAZIONI POLMONARI-IMMUNOPATOLOGIA](#)

È quindi possibile utilizzare i **farmaci mirati all'allergia** (antistaminici) e composti naturali che inibiscono l'attivazione dei mastociti (es. polifenoli) per alleviare i sintomi del COVID-19.

È noto che la **vitamina D** è necessaria per mantenere la stabilità dei mastociti e la sua carenza provoca l'attivazione dei mastociti,<sup>178</sup> la **vitamina C** ha un effetto antistaminico, l'**idrossiclorochina** migliora l'asma mediata da IgE e l'**azitromicina** ha un effetto antinfiammatorio sull'infiammazione indotta dall'istamina.<sup>179</sup>

L'**istamina** è un'ammina biogenica endogena distribuita ubiquitariamente nelle cellule ed è presente in alte concentrazioni nei polmoni, nella pelle e nel tratto gastrointestinale in cui agisce come mediatore locale nel sistema immunitario.

L'istamina provoca complessi cambiamenti fisiologici, tra cui chemiotassi, produzione di citochine e secrezione di acido gastrico.<sup>180</sup> Questi cambiamenti biologici avvengono tramite quattro sottotipi di recettori accoppiati a proteine G (GPCR): recettore H1 (H1R), recettore H2 (H2R), recettore H3 (H3R) e recettore H4 (H4R).

L'**H1R** è espresso in vari tipi di cellule, come neuroni, cellule endoteliali, midollo surrenale, cellule muscolari, epatociti, condrociti, monociti, neutrofili, eosinofili, cellule dendritiche (DC), cellule T e cellule B. L'attivazione di H1R porta all'attivazione dei linfociti Th1 e alla diminuzione dell'immunità umorale.

L'**H2R** è espresso dalle cellule parietali della mucosa gastrica, dalle cellule muscolari, epiteliali, endoteliali, neuronali, epatocitarie e immunitarie. L'H2R antagonizza alcuni degli effetti mediati da H1R e porta al rilassamento delle cellule muscolari lisce, provocando vasodilatazione. In un modello murino di infiammazione polmonare, la perdita di H2R ha un effetto sulle cellule T (iNKT) natural killer invariati, aggravando l'infiammazione locale.<sup>181</sup>

<sup>178</sup> Liu ZQ, Li XX, Qiu SQ, Yu Y, Li MG, Yang LT, Li LJ, Wang S, Zheng PY, Liu ZG, Yang PC.

Vitamin D contributes to mast cell stabilization.

Allergy. 2017 Aug;72(8):1184-1192. doi: 10.1111/all.13110. Epub 2017 Jan 17. PMID: 27998003.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998003/>

<sup>179</sup> Immunological mechanisms explaining the role of IgE, mast cells, histamine, elevating ferritin, IL-6, D-dimer, VEGF levels in COVID-19 and dengue, potential treatments such as mast cell stabilizers, antihistamines, Vitamin C, hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin

Arumugham, Vinu

[https://zenodo.org/record/3748304?fbclid=IwAR3dnc-C\\_h5cVSiLUw\\_\\_6XCR1-JfMyxROIYNhgHD\\_LUH8JWnWEwxPpsn6U#.X3z-ZS1abjC](https://zenodo.org/record/3748304?fbclid=IwAR3dnc-C_h5cVSiLUw__6XCR1-JfMyxROIYNhgHD_LUH8JWnWEwxPpsn6U#.X3z-ZS1abjC)

<sup>180</sup> Eldanasory OA, Eljaaly K, Memish ZA, Al-Tawfiq JA.

Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19.

ravel Med Infect Dis. 2020;37:101874. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101874

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7470786/>

<sup>181</sup> Ferstl R., Frei R., Barcik W., Schiavi E., Wanke K., Ziegler M.

Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung.

Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2017;72 doi: 10.1111/all.13227.1925-35

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.13227>

Le funzioni dell'**H3R** sono state identificate nel sistema nervoso centrale e nei recettori periferici e presinaptici per controllare il rilascio di istamina e altri neurotrasmettitori.

L'**H4R** è espresso preferenzialmente nell'intestino, milza, timo, midollo osseo, cellule ematopoietiche periferiche e cellule del sistema immunitario innato e adattivo. L'espressione di H4R è regolata dalla stimolazione con TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 e IL-13, che porta all'inibizione dell'accumulo di cAMP e all'attivazione delle protein chinasi attivate dal mitogeno (MAPK) da parte di H4R.

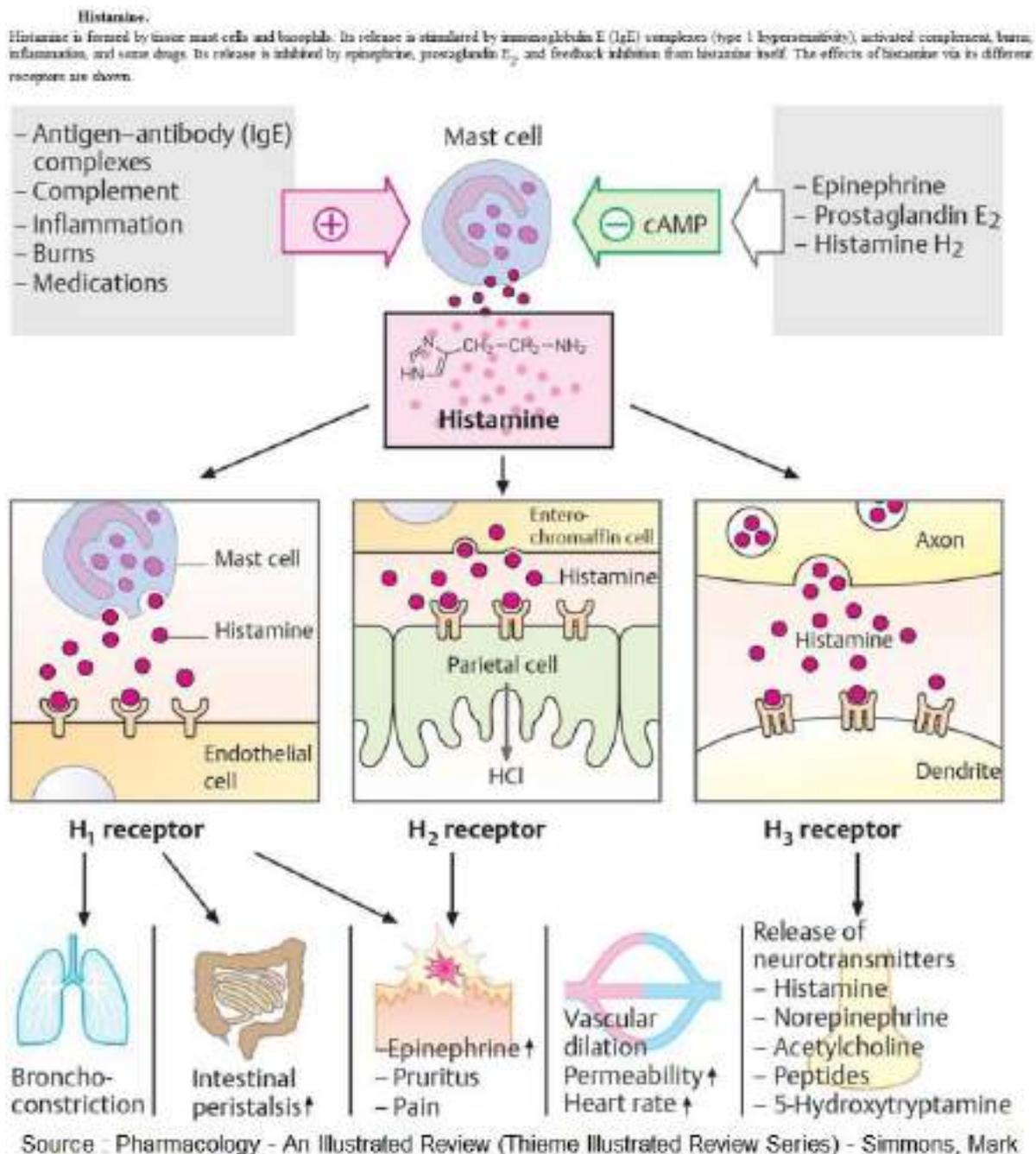
Quindi l'istamina è un potente mediatore infiammatorio, comunemente associato a reazioni allergiche, che promuove i cambiamenti vascolari e tissutali e possiede un'elevata attività chemiotattica.

L'uso di ligandi H4R selettivi e / o la modulazione del sinergismo dei recettori H1 e H4 possono essere efficaci nel trattamento delle condizioni infiammatorie del polmone.

L'istamina modula anche la risposta infiammatoria agendo su altre popolazioni cellulari, ad es. nei macrofagi polmonari umani.

Il legame dell'istamina a H1R induce la produzione di citochine proinfiammatorie IL-6 e  $\beta$ -glucuronidasi.

Il blocco di H4R in un modello di fibrosi polmonare allevia la risposta infiammatoria, riducendo l'espressione e l'attività della cicloossigenasi 2 (COX 2), l'infiltrazione dei leucociti, la produzione del fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ) (citochina profibrotica) e la deposizione di collagene.



Al momento, ci sono pochi studi che esaminano l'uso di prodotti antistaminici in pazienti con COVID-19, tuttavia i risultati finora ottenuti sono particolarmente significativi <sup>182</sup>.

In uno studio di dieci pazienti consecutivi con COVID-19 che si sono auto somministrati **famotidina** orale ad alte dosi (80 mg tre volte al giorno (n = 6) per una mediana di 11 giorni (range: 5-21 giorni)) tutti e 10 i pazienti hanno avuto un marcato miglioramento dei sintomi da COVID-19.

a cura è stata ben tollerata e il punteggio combinato dei sintomi è migliorato significativamente entro 24 ore dall'inizio della famotidina e la saturazione di ossigeno periferica (n = 2) e l'attività registrata dal dispositivo (n = 1) è aumentata <sup>183</sup>.

È interessante notare che l'analisi dei parametri farmacocinetici della famotidina potrebbe indicare che deve essere somministrata per via endovenosa per essere efficace nel trattamento COVID-19 dato il suo basso assorbimento gastrointestinale e volume di distribuzione, e attualmente è in corso uno studio controllato randomizzato in doppio cieco a New York che valuta l'efficacia della famotidina per via endovenosa ad alte dosi (360 mg / die) con standard di cura per un massimo di 14 giorni in pazienti COVID-19 ospedalizzati <sup>184</sup>.

In uno studio di coorte retrospettivo abbinato al punteggio di propensione che confrontava la coorte di famotidina (84 pazienti) con quella di non famotidina (1536 pazienti), un'analisi grezza ha mostrato che l'uso di famotidina era significativamente associato a un rischio ridotto di morte o intubazione (hazard ratio aggiustato (aHR) 0,42, IC 95% 0,21-0,85). Il gruppo famotidina ha ricevuto tra 10 e 40 mg / die per una mediana di 5,8 giorni e il 72% l'ha ricevuto per via orale <sup>185</sup>.

Sebbene la famotidina sia un antagonista H2R e venga utilizzata principalmente per l'ulcera peptica e il reflusso gastroesofageo, il suo potenziale beneficio è stato attribuito al legame e all'inibizione della proteasi simile alla 3-chimotripsina <sup>186</sup>.

---

<sup>182</sup> Efficacy of Famotidine for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis  
Rahul Sethia, Manya Prasad, Soumya Jagannath, Neeraj Nischal, Manish Soneja, Pramod Garg, Shalimar  
medRxiv 2020.09.28.20203463; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.28.20203463>  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.28.20203463v1.full.pdf>

Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, et al.  
COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and Mechanisms.  
Preprint. Res Sq. 2020;rs.3.rs-30934. Published 2020 Jun 22. doi:10.21203/rs.3.rs-30934/v2  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336703/>

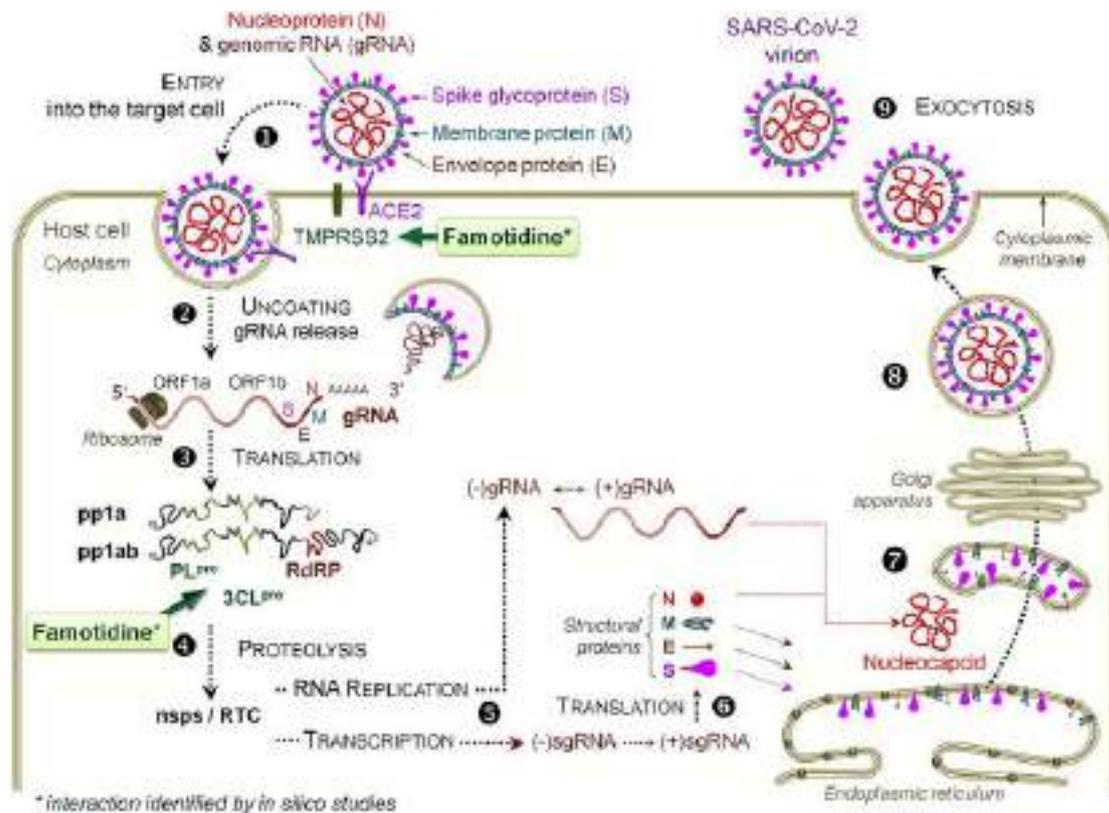
Hogan li RB, Hogan lli RB, Cannon T, et al. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine - famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;63:101942. doi:10.1016/j.pupt.2020.101942  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7455799/>

<sup>183</sup> Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, et al.  
Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series.  
*Gut.* 2020;69(9):1592-1597. doi:10.1136/gutjnl-2020-321852  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299656/>

<sup>184</sup> Conigliaro J. Multi-site adaptive trials for COVID-19.  
2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370262?type=Intr&cond=COVID&intr=famotidine+OR+cimetidine&draw=2&rank=1>

<sup>185</sup> Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1129-1131.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.053  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242191/>

<sup>186</sup> Ortega JT, Serrano ML, Jastrzebska B.  
Class A G Protein-Coupled Receptor Antagonist Famotidine as a Therapeutic Alternative Against SARS-CoV2: An In Silico Analysis.  
*Biomolecules.* 2020 Jun 24;10(6):954. doi: 10.3390/biom10060954.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355875/>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7673069/>

## ANTIDOLORIFICI E ANTIPIRETTICI

Sebbene l'infezione da SARS-CoV-2 possa essere asintomatica, i sintomi clinici più comuni nel COVID-19 di solito sono febbre, tosse secca, affaticamento, dolori muscolari, dispnea, anosmia ed ageusia alcuni giorni dopo aver contratto il virus.

### Farmaci antinfiammatori non steroidei

I **farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**, come l'aspirina, l'ibuprofene, il celecoxib e l'indometacina, sono un gruppo di medicinali ampiamente utilizzati per la gestione acuta (p. es., febbre e dolore) e cronica (p. es., artrite reumatoide) delle condizioni infiammatorie.<sup>187</sup>

I FANS sono comunemente usati dai pazienti COVID-19 per ridurre la febbre e alleviare il dolore muscolare, e hanno maggiori probabilità di essere regolarmente utilizzati da persone anziane (> 60 anni) con patologie preesistenti come un indice di massa corporea elevato, un aumento della circonferenza della vita o malattie cardiache, che rappresentano collettivamente fattori di rischio per COVID-19.

Sebbene l'**Organizzazione Mondiale della Sanità** abbiano dichiarato che non vi è evidenza di un aumento del rischio di sviluppare COVID-19 o di rendere la malattia più grave utilizzando i FANS, i suggerimenti per evitare i FANS per i pazienti COVID-19 sono stati precedentemente forniti sulla base di numerosi studi clinici e osservazioni su malattie infettive polmonari non COVID-19.

Ad esempio, a parte gli effetti comunemente avversi dei FANS come complicanze gastrointestinali, renali e cardiovascolari, è stato riscontrato che i FANS causano malattie o complicazioni più prolungate se assunti durante le infezioni del tratto respiratorio.

È stato riferito che l'uso di FANS per la febbre o il dolore non reumatologico durante le prime fasi dell'infezione aumentava il rischio di una grave superinfezione batterica. Alcuni FANS potrebbero anche aumentare l'ipercoagulazione e l'incidenza di trombosi a causa della riduzione della trombomodulina, una preoccupazione particolare dato che i pazienti COVID-19 hanno spesso anomalie della coagulazione e aumento della coagulazione vascolare.

È plausibile che i FANS possano inibire le reazioni immunitarie protettive dell'ospite contro la replicazione del coronavirus e potenziare la tempesta di citochine proinfiammatorie osservata nei polmoni dei pazienti COVID-19, ad esempio, attraverso

<sup>187</sup> Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4899-4920. doi:10.1111/bph.15206

l'attivazione di macrofagi infiammatori. Inoltre, poiché SARS-CoV-2 può infettare gli enterociti intestinali umani, è importante sapere se i FANS sinergizzano con l'infezione da SARS-CoV-2 per potenziare gravi danni intestinali.

Tuttavia, studi clinici effettuati per valutare il rapporto beneficio/rischio dell'impiego dell'ibuprofene o altri FANS hanno riscontrato che l'esposizione sia acuta che cronica ai farmaci non ha mostrato alcuna associazione significativa con la mortalità correlata al COVID-19 e non è stata trovata alcuna differenza significativa nel tempo per il miglioramento clinico o nella durata della degenza rispetto a chi non faceva uso di FANS.<sup>188</sup>

Non ci sono prove ad oggi che l'uso occasionale di un FANS da banco per via orale per alcuni giorni da parte di una persona con infezione da COVID-19 lieve sospetta o diagnosticata possa aggravare l'infezione. In secondo luogo, non c'è motivo di pensare che i pazienti che assumono FANS prescritti per una condizione dolorosa cronica debbano interrompere l'assunzione di questo farmaco per paura che possa aumentare il rischio di contrarre COVID-19 o esacerbarlo se lo prendono.<sup>189</sup>

## Paracetamolo

Per quanto riguarda l'uso del paracetamolo (acetaminofene, Tylenol®, Tachipirina®) l'OMS inizialmente ne aveva raccomandato l'uso al posto dell'ibuprofene, ma ora afferma che è possibile utilizzarli entrambi. Il paracetamolo è consigliato ad una dose totale non superiore ai 3 grammi al giorno, salvo controindicazioni (es. patologie del fegato).

Va tenuto presente però che il paracetamolo (PAC) e i suoi metaboliti riducono i livelli di GSH, anche se somministrato a dosi relativamente basse in volontari sani e nelle persone anziane 3 g di PAC per 14 giorni hanno portato a una significativa riduzione degli amminoacidi solforati.

Vale la pena ricordare che i livelli plasmatici di PAC possono aumentare oltre le concentrazioni previste, esacerbando il consumo di tioli, in condizioni di disbiosi intestinale, un altro stato comune nella popolazione a rischio COVID-19.

Inoltre, è stato dimostrato che le concentrazioni clinicamente ottenibili di PAC riducono il GSH intracellulare in vitro nei macrofagi polmonari umani, negli pneumociti di tipo II e nei linfociti e che i metaboliti ossidati della PAC-chinon-immina formano coniugati con il GSH che inibiscono la glutatione reduttasi (GR) ostacolando la capacità di disintossicazione e antiossidante del ciclo GSH-GSSG, e aggravando ulteriormente lo stato pro-ossidativo nel cellula.

Da una diversa prospettiva tossicologica, il PAC in assenza di livelli fisiologici adeguati di GSH può dare origine a metaboliti genotossici della chinon-immina, di conseguenza in caso di livelli di GSH gravemente ridotti, il PAC deve essere somministrato con cautela, specialmente nei soggetti con grave deplezione del GSH che, ancora una volta, sono quelli a più alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. Il metabolita della chinon-immina è anche il principale responsabile della tossicità epatica e renale del PAC e il 97% dell'insufficienza epatica acuta indotta da farmaci è stato attribuito al PAC.

Infine, è importante considerare che il PAC ha la capacità di ridurre la febbre e il dolore così come i FANS e può mascherare i sintomi ritardando la classificazione oggettiva del grado della malattia, ma manca delle attività antinfiammatorie e antiplastriche dei FANS che potrebbero essere fondamentali nel contenere l'aggravamento del COVID-19.

Sebbene sia puramente aneddotica, esistono prove ampie e transnazionali di pazienti lasciati a casa con sintomi lievi per più di una settimana che ricevevano solo PAC fino a quando le loro condizioni di peggioramento non hanno richiesto il ricovero e, non

<sup>188</sup> Abu Esba, L.C., Alqahtani, R.A., Thomas, A. et al.

Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. Infect Dis Ther (2020). <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00363-w>  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-020-00363-w>

<sup>189</sup> Pergolizzi JV Jr, Varrassi G, Magnusson P, et al.

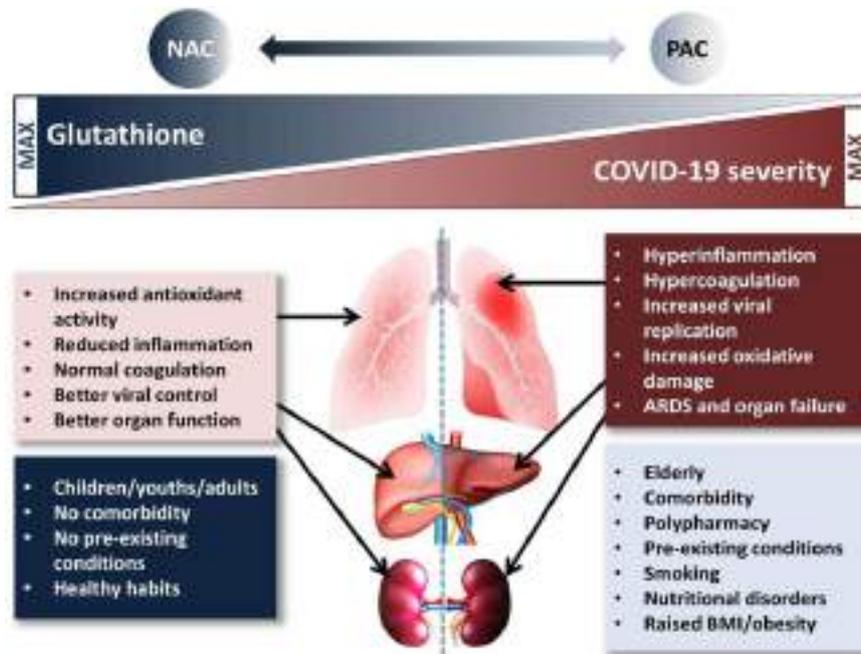
COVID-19 and NSAIDs: A Narrative Review of Knowns and Unknowns. Pain Ther. 2020;9(2):353-358. doi:10.1007/s40122-020-00173-5  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245573/>

Vosu J, Britton P, Howard-Jones A, Isaacs D, Kesson A, Khatami A, Marais B, Nayda C, Outhred A. Is the risk of ibuprofen or other non-steroidal anti-inflammatory drugs increased in COVID-19? J Paediatr Child Health. 2020 Oct;56(10):1645-1646. doi: 10.1111/jpc.15159. Epub 2020 Aug 30. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.15159>

Smart L, Fawkes N, Goggin P, et al.

A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality. Inflammopharmacology. 2020;28(5):1141-1152. doi:10.1007/s10787-020-00745-z  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427497/>

raramente, l'ammissione alle unità di terapia intensiva. L'uso routinario del PAC nelle categorie a rischio, insieme alle loro condizioni intrinsecamente fragili, potrebbe aver ulteriormente peggiorato la scarsità di GSH, soprattutto nei paesi occidentali dove il consumo di PAC è particolarmente elevato. Una tale situazione potrebbe aver reso questo gruppo di popolazione ancora più suscettibile alla SARS-CoV2 al momento della sua diffusione. A tal fine un'ipotesi meramente speculativa ma possibile è che l'adozione del PAC potrebbe aver contribuito all'elevata virulenza di COVID-19 osservata in molti paesi dell'UE e negli Stati Uniti in cui il PAC è venduto liberamente come farmaco da banco, aumentando il rischio di abuso involontario e degli effetti avversi.<sup>190</sup>



<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.579944/full>

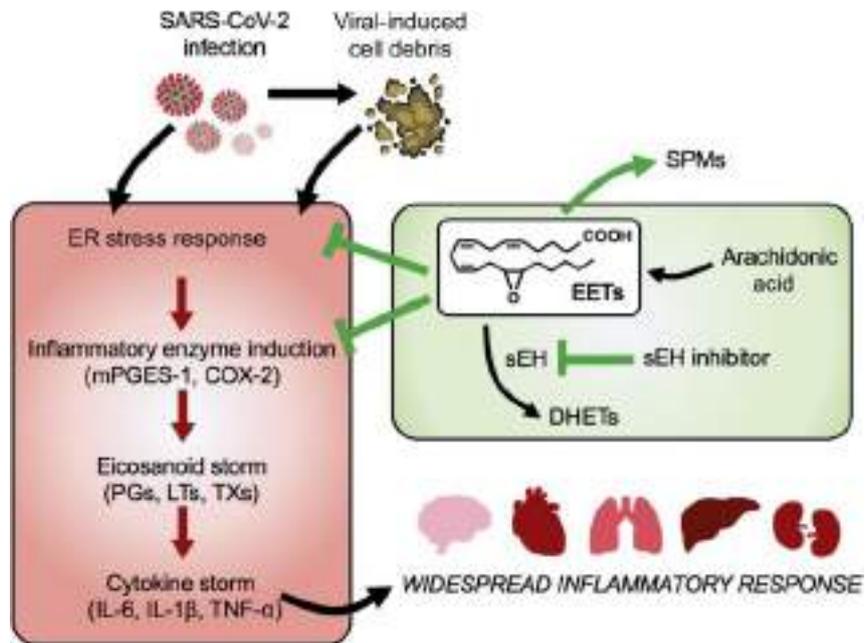
Meccanismo proposto delle interazioni glutatione-paracetamolo-COVID-19. I gruppi di popolazione a basso rischio (riquadro blu) hanno livelli di GSH normali / alti che contribuiscono agli effetti benefici di COVID-19 (riquadro rosa). Al contrario, i gruppi di popolazione ad alto rischio (riquadro azzurro) sono caratterizzati da bassi livelli di GSH che non possono fare a meno di modulare gli eventi deleteri che causano (riquadro rosso mattone) COVID-19 grave. L'integrazione di N-acetilcisteina aumenta, mentre il paracetamolo può ridurre la disponibilità di GSH e avere un impatto negativo sulla funzionalità polmonare, epatica e renale, specialmente nei soggetti di per sé a basso GSH. ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; BMI, indice di massa corporea; NAC, N-acetilcisteina; PAC, paracetamolo.

## Meccanismo d'azione dei FANS

Una caratteristica dell'attivazione incontrollata della risposta infiammatoria, come quella che si verifica nella tempesta di citochine presente in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 in condizioni critiche, è un'eccessiva produzione di citochine pro-infiammatorie ed eicosanoidi mediatori dell'infiammazione derivati dai lipidi liberati dai detriti delle cellule morte (tempesta di eicosanoidi), accompagnata da un'esacerbato stress ossidativo.<sup>191</sup>

<sup>190</sup> Sestili P, Fimognari C. Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? Front Pharmacol. 2020;11:579944. Published 2020 Oct 7. doi:10.3389/fphar.2020.579944 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577213/>

<sup>191</sup> Hammock BD, Wang W, Gilligan MM, Panigrahy D. Eicosanoids: The Overlooked Storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? Am J Pathol. 2020;190(9):1782-1788. doi:10.1016/j.ajpath.2020.06.010 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340586/>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340586/>

L'infezione da sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) porta a gravi danni ai tessuti, che rilasciano detriti cellulari. Sia l'infezione primaria che l'accumulo di detriti cellulari avviano la risposta allo stress del reticolo endoplasmatico (ER) e regolano verso l'alto gli enzimi infiammatori, tra cui la prostaglandina microsomiale E sintasi-1 (mPGES-1) e la prostaglandina-endoperossido sintasi 2 [cicloossigenasi 2 (COX-2)], che successivamente producono eicosanoidi, comprese prostaglandine (PG), leucotrieni (LT) e trombossani (TX). Questi autacoidi lipidici proinfiammatori inducono tempeste di citochine che mediano risposte infiammatorie diffuse e danni agli organi nei pazienti con grave coronavirus 2019 (COVID-19). Al contrario, gli acidi epossicosatrienoici (EET), che sono stabilizzati mediante l'inibizione del loro enzima metabolizzante, l'epossido idrolasi solubile (sEH), sono mediatori antinfiammatori e prorisolventi che promuovono la cessazione (risoluzione) dell'infiammazione sopprimendo la risposta allo stress ER, infiammatoria induzione enzimatica e produzione di citochine proinfiammatorie. Gli EET spostano anche il metabolismo dell'acido arachidonico per favorire la produzione di mediatori prorisolventi specializzati (SPM), che avviano programmi antinfiammatori e prorisolventi a valle. Gli EET e gli inibitori di sEH possono controregolare la risposta infiammatoria sistemica non diminuita e l'insufficienza d'organo associata all'infezione da COVID-19. DHET, acido diidrossieicosatrienoico; TNF- $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ .

**I FANS agiscono riducendo l'infiammazione attraverso il blocco delle cicloossigenasi (COX, cioè COX-1 e COX-2) e inibendo la biosintesi delle prostaglandine (PG), un gruppo di importanti mediatori lipidici che si formano quando l'acido arachidonico (AA) viene rilasciato dai fosfolipidi della membrana cellulare per azione del PLA2 citosolico (cPLA2) e convertito in PGH2 dai COX.**<sup>192</sup>

L'inibizione dell'espressione delle prostaglandine induce vasocostrizione, l'alterazione del flusso sanguigno e l'attivazione del sistema "renina-angiotensina", che può portare ad una maggiore espressione di ACE2 nei polmoni, nei reni e nell'intestino.

**È stato ipotizzato che questa sovraregolazione dell'ACE2 da parte dell'ibuprofene potesse aumentare la suscettibilità individuale alle infezioni da SARS-CoV-2.**

Tuttavia, come visto sopra, questa ipotesi non è stata ad oggi confermata e sono necessari ulteriori studi per valutare meglio gli effetti negativi dell'ibuprofene e di altri farmaci antinfiammatori della stessa classe terapeutica.

**L'aspirina (ASA, acido acetilsalilico) ha un meccanismo d'azione diverso rispetto all'ibuprofene e ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi ed è 170 volte più potenti nell'inibire la COX-1 rispetto alla COX-2. Oltre all'inattivazione di COX-1, ASA promuove la conversione di ARA in 15-HETE [acido 15-idrossieicosatetraenoico] attraverso la via COX-2, diminuendo la concentrazione di prostaglandine, aumentando i leucotrieni e lipossine e favorendo la risoluzione dell'infiammazione.**<sup>193</sup>

<sup>192</sup> Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra AP; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection.

Therapie. 2020;75(4):355-362. doi:10.1016/j.therap.2020.05.003

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204680/>

<sup>193</sup> Riferimento per la bibliografia indicata in apice tra parentesi rosse

Rogero MM, Leão MC, Santana TM, et al.

Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19.

Free Radic Biol Med. 2020;156:190-199. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350587/>

Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, et al.

Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19?

Cancer Metastasis Rev. 2020;39(2):337-340. doi:10.1007/s10555-020-09889-4

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207990/>

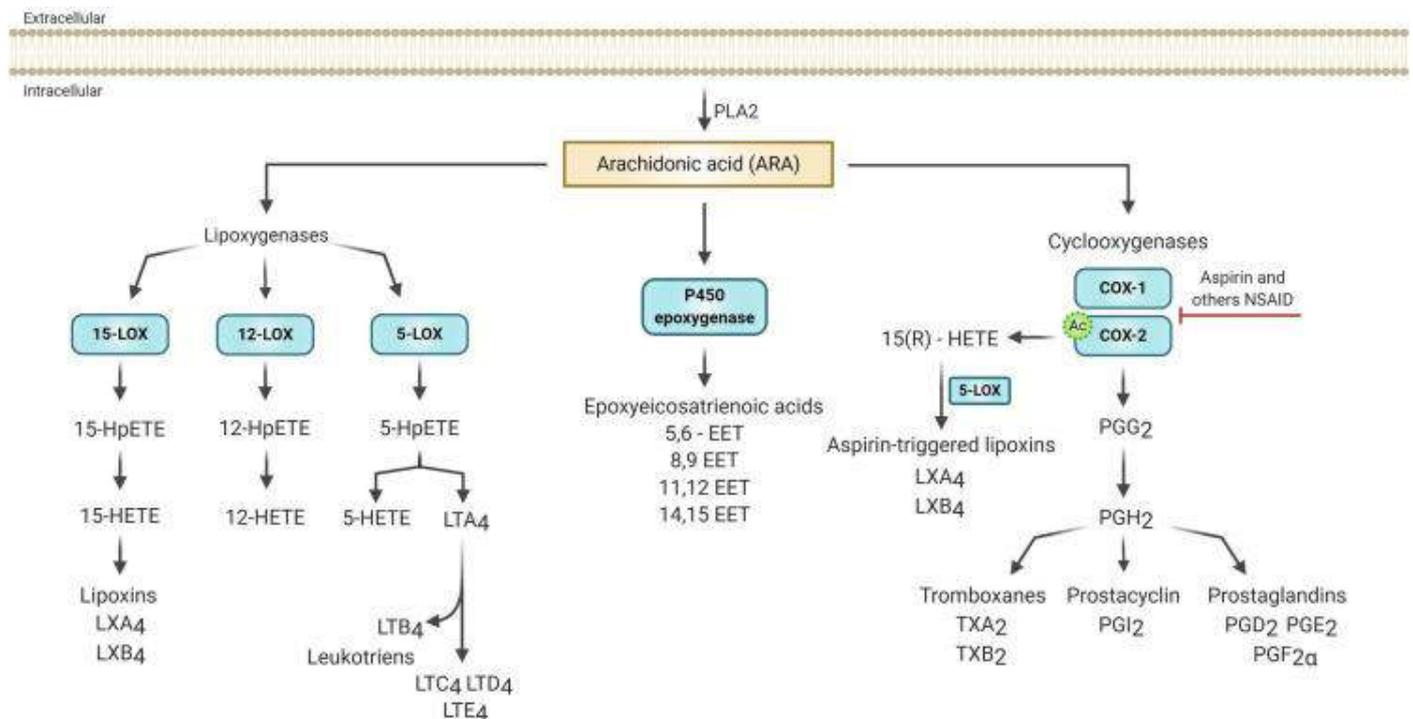
## Acidi grassi insaturi a lunga catena

Studi sull'uomo e sugli animali hanno indagato l'effetto di EPA (acido eicosapentanoico) e DHA (acidodocoetanoico) in ALI (danno acuto polmonare) e ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto), che è caratteristico nei pazienti con SARS-CoV-2 grave. In generale, questi studi hanno dimostrato risultati favorevoli su molteplici esiti infiammatori, respiratori e clinici.

Una meta-analisi condotta da Pontes-Arruda et al. [86] ha riportato una significativa riduzione dei giorni senza ventilatore, insufficienze d'organo, durata della degenza nell'unità di terapia intensiva e mortalità negli individui con ARDS. Ugualmente, una revisione recente del Cochrane ha mostrato che i pazienti con ARDS che ricevevano un'integrazione di EPA e DHA avevano un significativo miglioramento dell'ossigenazione del sangue e una riduzione del fabbisogno di ventilazione, insufficienze d'organo, durata della degenza in terapia intensiva e mortalità a 28 giorni [87].

**Pertanto, l'integrazione con EPA e DHA potrebbe avere importanti implicazioni nei pazienti con COVID-19 in condizioni critiche.** Recentemente, diverse revisioni hanno corroborato questa idea [58, [88], [89], [90], [91], [92]].

Questi studi si sono concentrati principalmente sulle proprietà antinfiammatorie di EPA e DHA, suggerendo che **i mediatori lipidici meno infiammatori prodotti da questi composti insieme agli SPM (mediatori specializzati pro-risolvanti: resolvine, protectine e maresine) derivati da EPA e DHA potrebbero aiutare nella gestione della tempesta di citochine, migliorando l'infiammazione e il danno polmonare [58],[87],[88].** Inoltre, sia gli SPM che gli EET hanno anche dimostrato di **attenuare la trombosi patologica e promuovere la rimozione del coagulo**, che è ora riconosciuta come una patologia chiave dell'infezione da COVID-19. [83]



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350587/>

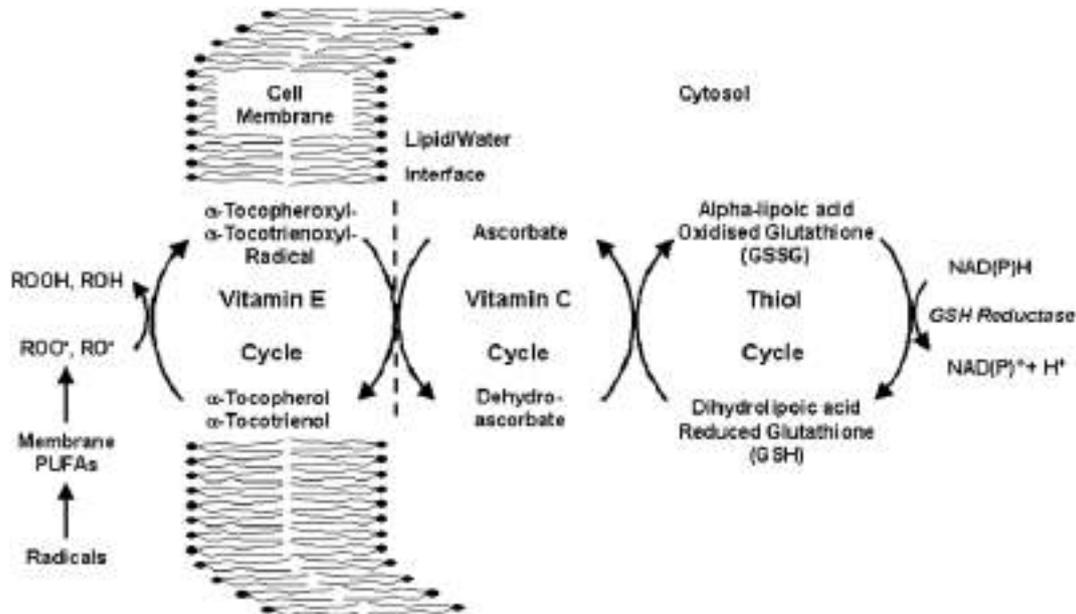
Biosintesi degli eicosanoidi dall'acido arachidonico [ARA]. In risposta a vari stimoli, ARA viene rilasciato dalle membrane cellulari dalla fosfolipasi A2 [PLA2]. L'ARA libera può essere metabolizzata in eicosanoidi attraverso le vie dell'epossigenasi P-450, della cicloossigenasi [COX 1 e 2] o delle lipossigenasi [5-LOX, 12-LOX e 15-LOX]. Nell'epossigenasi P-450, l'ARA viene metabolizzato in acidi epossicosatrienoici [EET]. Gli enzimi COX catalizzano la conversione di ARA in prostaglandina intermedia G2 [PGG2] e quindi in prostaglandina H2 [PGH2]. PGH2 funge da substrato per la generazione di prodotti biologicamente attivi come prostaglandine [PGD2, PGE2, PGF2α], trombossani [TXA2 e TXB2] e la prostaciclina [PGI2], insieme questi metaboliti sono chiamati prostanoidi. In presenza di aspirina, la COX-2 viene acetilata [indicata da 'Ac'], il che aumenta la formazione catalizzata da COX-2 di acido 15-R-idrossicosatetraenoico [15R -HETE] che può essere convertito da 5- LOX nelle cosiddette lipossine attivate dall'aspirina [LXA4 e LXB4]. LOX converte prima ARA nei rispettivi acidi idroperossi-eicosatetraenoici [5, 12 e 15 - HpETEs] per produrre il corrispondente acido idrossi-eicosatetraenoico [5, 12 e 15 - HETEs]. 5-HpETE è anche ulteriormente metabolizzato per formare leucotriene [LT] A4 da 5-LOX. LTA4 viene successivamente convertito in LTB4, LTC4, LTD4 e LTE4. Il 15-HETE porta alla formazione di lipossine da parte di 15-LOX.

Tuttavia, bisogna considerare che l'ipossiemia causata dalla polmonite riduce l'apporto energetico del metabolismo cellulare, aumenta la fermentazione anaerobica, l'acidosi intracellulare e le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e porta alla distruzione dello strato fosfolipidico della membrana cellulare.

Livelli di ROS più elevati seguiti dall'esaurimento delle difese antiossidanti portano allo sviluppo di stress ossidativo, attivazione cronica delle risposte immunitarie e infiammazione implicata nel danno tissutale.

Pertanto, considerando l'aumento del rilascio di ROS durante la tempesta di citochine dovuto all'infezione da SARS-CoV-2, deve essere indagato l'aumento di esteri degli acidi grassi insaturi di fosfolipidi, glicerolo e colesterolo per la maggiore suscettibilità all'ossidazione non enzimatica.

Per questo motivo, è raccomandato che l'integrazione con EPA e DHA sia accompagnata da antiossidanti, come la vitamina C ed E.<sup>194</sup>



<https://www.nature.com/articles/1602255>

## OZONOTERAPIA: Proposta di trattamento pazienti COVID-19

Dr. Vincenzo Simonetti  
Membro Direttivo SIOOT  
Email: [simonetti.vinc@gmail.com](mailto:simonetti.vinc@gmail.com)

È importante sottolineare che la SIOOT (SOCIETÀ INTERNAZIONALE di OSSIGENO OZONOTERAPIA, [www.ossigenoozono.it](http://www.ossigenoozono.it)), ha pubblicato i risultati dell'impiego dell'ozonoterapia su pazienti COVID-19 trattati in 15 ospedali italiani, con un decorso clinico nettamente migliore dei non trattati.

I pazienti trattati contemporaneamente con farmaci e ozono hanno avuto un decorso ancora più favorevole ed una evidente riduzione degli effetti collaterali riscontrati nei pazienti trattati solo con i farmaci.<sup>195</sup>

<sup>194</sup> van Meeteren, M., Teunissen, C., Dijkstra, C. et al. Antioxidants and polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 59, 1347–1361 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602255>

<sup>195</sup> Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O2-O3) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr;24(8):4059-4061. doi: 10.26355/eurrev\_202004\_20976. PMID: 32374009. <https://www.europeanreview.org/article/20976>

Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O2-O3) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106879. doi:10.1016/j.intimp.2020.106879 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414302/>

Menendez-Cepero S, Marques-Magallanes-Regojo JA, Hernandez-Martinez A, Hidalgo Tallón FJ, Baeza-Noci J. Therapeutic Effects of Ozone Therapy that Justifies Its Use for the Treatment of COVID-19. *J Neurol Neurocrit Care* Volume 3(1): 1-6. (2020) [https://clinalgia.com/JNNC-3-304\\_AC.pdf](https://clinalgia.com/JNNC-3-304_AC.pdf)

Gavazza A, Marchegiani A, Rossi G, et al.

L'ozono svolge contemporaneamente le seguenti funzioni:

- **riduce l'acidità tissutale, ipossia ed infiammazione;**
- **migliora il microcircolo e la fosforilazione ossidativa;**
- **aumenta la produzione di ATP;**
- **è un potente Antibiotico e Virustatico (sinora non è stato trovato nessun virus o batterio resistente).**
- L'ozono, ossidando le lipoproteine Spike, inibisce il contatto con recettore ACE2 e la penetrazione endocellulare del virus.
- Inoltre attiva il fattore di trascrizione NrF2 che regola la risposta antiossidante ed aumenta, attraverso la fosforilazione ossidativa mitocondriale, la produzione di ATP.
- Inibisce anche il fattore p65 di NF-KB e riduce le citochine proinfiammatorie, comprese Th17 e le metalloproteasi MMP2 e MMP9, quindi riduce l'infiammazione endoteliale.
- Aumenta la produzione di Di-fosfoglicerato eritrocitario e la curva di dissociazione tra Hb ed ossigeno; ha un effetto emoreologico ed aumenta la carica negativa di globuli rossi, non dimenticando l'importante effetto antiaggregante che riduce i microtrombi.
- Aumenta la fosforilazione ossidativa, l'attivazione del sistema antiossidante mitocondriale e la produzione di ATP.
- Riduce la glicolisi della membrana esterna mitocondriale e l'acidità extracellulare.

L'ozonoterapia, quindi può avere effetti favorevoli su tutti gli obiettivi prefissati; ma il recupero funzionale sarà inversamente proporzionale al danno anatomico subito.

Come già evidenziato, è determinante l'azione di riduzione svolta dall'ozonoterapia a riguardo dell'infiammazione, dei trombi, ipossia, astenia e dolori.

L'ozonoterapia può essere praticata sotto forma di:

- 1) GAEI: grande auto emoinfusione ozonizzata. Vengono prelevati 200 ml di sangue in apposita sacca San O<sub>3</sub> e miscelati con ozono alla concentrazione di 45-50µgr/ml. Poi segue la fase di lenta reinfusione nella stessa vena. Reinfondere molto lentamente. Se il paziente dovesse accusare sensazione di caldo, freddo, tachicardia o bradicardia: basterà rallentare ulteriormente la velocità di reinfusione e questi disturbi scompariranno. Se il paziente è in fase acuta si consigliano: 1 seduta giornaliera per 2-4 giorni e poi 2-3 sedute a settimana per 2-3 settimane. Attenzioni per: ipertiroidismo, favismo e ipoglicemia.
- 2) Insufflazione rettale: 180 ml di ozono alla concentrazione di 35µgr/ml attraverso un catetere di Nelaton n.10 introdotto sino all'ampolla rettale. Insufflare lentamente; se il paziente dovesse accusare stimolo alla evacuazione o dolore, basta sospendere qualche minuto, senza togliere il catetere, e fare un piccolo massaggio addominale per eliminare qualunque fastidio. L'insufflazione rettale, di efficacia quasi uguale alla GAEI, è particolarmente utile in caso di accesso venoso difficile.
- 3) I pazienti affetti da patologie croniche o degenerative potranno ridurre il rischio di infezione con periodiche ozonoterapie. Tutti i nostri pazienti che si sottopongono periodicamente all'ozonoterapia anche da anni ci riferiscono di essere diventati più resistenti alle epidemie influenzali.

"L'ozonoterapia domiciliare, praticata da USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale) o da altre equipe mediche opportunamente formate ed attrezzate, potrebbe ridurre significativamente i tempi di guarigione e la necessità di ricovero dei pazienti sintomatici."

4) Riteniamo importante la scelta dei materiali più idonei a produrre le quantità e le concentrazioni di ozono richieste per la terapia medica; essi dovranno rispondere alle seguenti e imprescindibili caratteristiche fisiche:

- o Lunghezza dei tubi di ozonizzazione. Più i tubi sono lunghi, se la potenza elettrica che ricevono è adeguata, più sono idonei a generare basse e alte concentrazioni di ozono, che dipendono dalla velocità di flusso dell'ossigeno.
- o Per esempio, un tubo di 10 cm, anche se venisse colpito da alte potenze elettriche, non potrebbe produrre alte concentrazioni di ozono a causa del breve percorso dell'ossigeno; bisognerebbe abbassare tanto il flusso dell'ossigeno da renderlo idoneo ad essere prelevato per praticare la terapia medica.
- o La produzione di alti voltaggi (da 6.000 a 18.000 volt) comporta l'utilizzo di trasformatori dal peso minimo di 2,5 kg (ottimale per la terapia, in quanto può generare alte concentrazioni anche a flussi mediamente alti)

Riguardo l'applicazione a scopo terapeutico sia domiciliare e che ospedaliero dell'ozonoterapia per i pazienti COVID-19 critici si rimanda all'approfondimento del dr. Simonetti:

[OZONO: ANTIBIOTICO-VIRUSTATICO CHE NON INDUCE RESISTENZA NE' ALLERGIA E NON LASCIA TRACCE IN AMBIENTE](#)

Il documento è stato approvato dal gruppo di lavoro dei medici che collaborano con FRI

Dr.ssa Loretta Bolgan

*Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche*  
*Dottorato in Scienze Farmaceutiche*  
Consulente scientifico

