



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 - Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot. 43101

del 03/10/2020

OGGETTO: Scheda AIFA aggiornata contenente le informazioni sull'utilizzo dei *corticosteroidi* per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie
Agli Ordini dei Medici
Agli Ordini dei Farmacisti
Ai Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza
Ai Referenti per l'Appropriatezza prescrittiva
di cui al D.D.G. n. 48/2020
Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie
LORO SEDI

Nei mesi marzo-aprile sono state trasmesse le schede informative sui medicinali utilizzati, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per il COVID-19, sulla base di evidenze scientifiche spesso piuttosto limitate.

Recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato la scheda relativa all'utilizzo dei *corticosteroidi* per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19 con una revisione critica delle ultime evidenze di letteratura e riporta in modo chiaro le prove di efficacia e sicurezza disponibili al momento, fornendo ai clinici elementi utili a orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

Il presente documento, unitamente alla scheda informativa, è disponibile sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute alla sezione *Servizio 7- Coronavirus news ad avviso*.

Si chiede di dare massima diffusione della presente con particolare riferimento a tutti gli Operatori Sanitari coinvolti nella gestione dell'emergenza COVID-19.

Il Dirigente del CRFV

D^{ssa} Claudia Minore

Il Responsabile del Servizio 7

Dr. Pasquale Cananica

Il Dirigente Generale

Ing. Mario La Rocca

Corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Prima pubblicazione: 6 ottobre 2020

In considerazione dell'evoluzione delle conoscenze in merito al COVID-19 e dell'esito della recente revisione eseguita dall'EMA ai sensi dell'Art 5(3) del Regolamento CE 726/2004, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

Inquadramento

I corticosteroidi sono medicinali di sintesi che imitano l'azione di ormoni naturali; hanno proprietà antinfiammatorie e regolano l'attività di metabolismo e sistema immunitario. Sono ampiamente usati nella pratica clinica corrente ad esempio in caso di infiammazione cronica, reazioni allergiche e malattie autoimmuni. Il loro ruolo nel trattamento di infezioni gravi di origine batterica o virale è sempre stato controverso in letteratura.

Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID19?

Razionale

A causa del loro potente effetto antinfiammatorio, i corticosteroidi sono stati utilizzati, da soli o associati agli antibiotici o ad altri trattamenti in patologie strettamente correlate a COVID-19, tra cui SARS, MERS, influenza grave, polmonite acquisita in comunità, ARDS o sindrome da rilascio di citochine. Tuttavia, le prove a sostegno dell'uso di corticosteroidi in queste condizioni sono controverse a causa di vari motivi, tra cui la mancanza di studi controllati randomizzati sufficientemente potenti, l'eterogeneità delle popolazioni studiate e le modalità spesso inadeguate di registrare i dati riguardanti i dosaggi, la gravità della malattia di base, e gli effetti collaterali.

Sulla base del meccanismo d'azione e del decorso delle infezioni virali gravi (fase di replicazione virale seguita da fase di risposta infiammatoria del sistema immunitario) è probabile inoltre che l'effetto benefico dei corticosteroidi in queste malattie dipenda dalla tempistica del trattamento, dalla gravità della condizione clinica e dallo stadio della malattia, nonché dalla dose somministrata e da eventuali caratteristiche individuali dei pazienti.

In particolare, negli ultimi tre anni, 3 importanti studi clinici randomizzati hanno suggerito un possibile beneficio dei corticosteroidi in corso di ARDS e di shock settico (studi APRROCCHSS; ADRENAL; DEXA-ARDS).

Per quanto riguarda l'utilizzo per COVID-19, nelle fasi iniziali dell'epidemia, in assenza di prove affidabili da studi clinici randomizzati su larga scala, c'è stata una grande incertezza sull'efficacia dei corticosteroidi nel COVID-19 e molte linee guida sul trattamento COVID-19, tra cui quelle del WHO, dei National Institutes of Health (NIH, USA), dell'European Society of Intensive Care Medicine e Society of Critical Care Medicine (ESICM / SCCM), non ne hanno inizialmente raccomandato l'utilizzo di routine a meno che i pazienti non fossero in shock refrattario o fossero precedentemente in terapia con corticosteroidi cronici prima della diagnosi di COVID-19. Per i pazienti ventilati meccanicamente con COVID-19 e ARDS, le linee guida ESICM/SCCM suggerivano tuttavia che potessero essere usati i corticosteroidi.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

**Studi clinici
Studi al 5 ottobre 2020**

Sono al momento disponibili i dati relativi a 5 studi randomizzati controllati e a una meta-analisi condotta dal WHO:

- *Horby P et al. 2020 (RECOVERY Trial; NCT04381936)*: Lo studio RECOVERY (*Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy*) è uno studio randomizzato controllato in aperto, condotto in UK con il coordinamento della University of Oxford, che confrontava differenti trattamenti in soggetti ospedalizzati con COVID-19. In data 16 giugno 2020 sono stati comunicati i risultati relativi all'analisi del braccio di trattamento con desametasone, poi pubblicati il mese successivo sul *New Engl J Med*. Nel periodo compreso tra il 19 marzo e l' 8 giugno 2020, 6.425 soggetti sono stati randomizzati a ricevere desametasone (n=2.104) o la terapia usuale (n=4.321). Il dosaggio di desametasone studiato era pari a 6 mg/die per via orale o endovenosa per 10 giorni o fino alla dimissione. L'endpoint primario dello studio era la mortalità a 28 giorni. I soggetti arruolati avevano un'età media di 66,1 anni (SD +15,7) e il 56% aveva comorbidità importanti, tra cui diabete nel 24% dei soggetti, malattie cardiache nel 27% e patologie polmonari croniche nel 21%. Quasi il 90% della popolazione arruolata aveva una diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2. Alla randomizzazione, il 16% stava ricevendo ventilazione meccanica invasiva o ECMO (extracorporea ossigenazione della membrana), il 60% riceveva solo supplementazione di ossigeno (con o senza ventilazione non invasiva), e il 24% non riceveva alcun tipo di supplementazione. La durata mediana del trattamento è risultata pari a 7 giorni (IQR, 3-10). Per quanto riguarda i trattamenti concomitanti circa il 24% di soggetti in entrambi i bracci assumeva azitromicina, mentre la proporzione di soggetti in trattamento con idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, o anti-IL6 era residuale e compresa nel range 0-3%. L'analisi dei dati ha dimostrato, nella popolazione generale, una mortalità significativamente inferiore nel braccio in trattamento con desametasone rispetto al braccio di controllo (22.9% vs 25.7%; RR 0.83; 95%CI 0.75-0.93; P<0.001). Nell'analisi prespecificata per sottogruppi, la riduzione del tasso di mortalità nel braccio trattato con desametasone rispetto al controllo si osservava sia nel sottogruppo di soggetti con supplementazione di O₂ (23.3% vs 26.2%; RR 0,82; 95%CI 0,72-0,94) sia nel sottogruppo dei soggetti in ventilazione meccanica invasiva (29,3% vs 41,4%; RR 0,64; 95%CI 0,51-0,81), mentre non si riscontrava nel sottogruppo di soggetti che non ricevevano alcuna supplementazione di ossigeno (17,8% vs 14,0%; RR 1,19; 95%CI 0,91-1,55). Nel complesso, i risultati dello studio indicano un chiaro beneficio in termini di mortalità con l'utilizzo di desametasone al dosaggio di 6 mg/die per 10 giorni nei pazienti COVID-19 in supplementazione di ossigeno, inclusi i soggetti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva.
- Principali criticità:*
- *assenza di analisi specifiche per la sicurezza.*

- *Tomazini BM et al. 2020 (CODEX RCT; NCT0432740)*: Si tratta di uno studio randomizzato controllato in aperto, multicentrico, condotto in Brasile tra aprile e giugno 2020. Lo studio, inizialmente potenziato per arruolare 350 soggetti, è stato terminato precocemente dal DSMB che, il 25 giugno, a seguito dell'annuncio dei dati dello studio RECOVERY sopra descritti, non ha ritenuto etico proseguire l'arruolamento dei soggetti. Lo studio prevedeva l'arruolamento di soggetti adulti con infezione sospetta o confermata da SARS-CoV-2, con ARDS moderata o grave (ventilazione meccanica o PaO₂/FIO₂<200 mmHg) da non oltre 48 ore. I soggetti erano randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere desametasone (20 mg/die IV per i primi 5 giorni e quindi 10 mg/die IV per successivi 5 giorni) o *usual care*. L'endpoint primario era rappresentato dal numero dei giorni liberi da ventilazione nei primi 28 giorni; la mortalità per tutte le cause a 28 giorni era invece il principale endpoint

	<p>secondario. L'analisi è stata condotta su 299 soggetti (151 nel braccio desametasone e 148 nel braccio di controllo) con un'età media di 60,1 e 62,7 anni, rispettivamente, nei due bracci di studio. La popolazione in studio si caratterizzava per la grave compromissione respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ nel 71,5% del braccio desametasone e nel 73,0% del braccio di controllo) e presentava importanti comorbidità, tra cui ipertensione (60,3% e 72,3% nei due bracci), diabete (37,8% e 46,6%), e obesità (30,5% e 23,7%). Oltre il 95% della popolazione arruolata aveva una diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2. I trattamenti concomitanti comprendevano idrossiclorochina (23,8% e 18,9% nei due bracci in studio), azitromicina (68,9% e 73,65), osetamivir (29,1% e 35,1%). Infine, una quota importante di soggetti (65,6% e 68,2%) era in trattamento con agenti vasopressori. La durata mediana del trattamento è risultata pari a 10 giorni (IQR, 6-10). Si noti inoltre che, nel braccio standard-of-care, 52 soggetti (35,1%) avevano ricevuto durante lo studio almeno una dose di corticosteroidi. I pazienti randomizzati al gruppo desametasone avevano una media di 6,6 giorni liberi da ventilazione meccanica vs 4,0 nel gruppo standard-of-care (differenza media, 2,26; IC 95%, 0,2-4,38; $P = 0,04$). Non era invece riscontrata alcuna differenza significativa in termini di mortalità a 28 giorni (56,3% vs 61,5%; HR 0,97; 95%CI 0,72-1,31). A 7 giorni, tuttavia, i pazienti nel gruppo desametasone avevano un punteggio SOFA significativamente migliore (6,1 vs 7,5 $P = .004$). L'incidenza di infezioni secondarie è stata inferiore nel gruppo con desametasone (21,9%) rispetto al controllo (29,1%), così come la percentuale di eventi avversi gravi (3,3% vs 6,1%), mentre 47 (31,1%) soggetti trattati con desametasone rispetto a 42 (28,3%) nel braccio di controllo avevano necessitato di terapia insulinica per il controllo dell'iperglicemia.</p> <p><i>Principali criticità:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Interruzione precoce per cui lo studio non ha raggiunto il sample size preventivo.</i> ○ <i>Lo studio non è stato dimensionato per valutare una riduzione della mortalità, non essendo quest'ultima un esito primario.</i> ○ <i>L'elevata percentuale di soggetti nel braccio di controllo che hanno effettuato terapia con corticosteroidi può aver diluito l'effetto del trattamento con desametasone nel confronto tra i due gruppi.</i> <p>- <i>Dequin PF et al. 2020 (CAPE COVID Trial; NCT 02517489):</i> Si tratta di uno studio incorporato nell'ambito del <i>Community-AcquiredPneumonia:Evaluation of Corticosteroids (CAPECOD)</i> Trail, ampio studio randomizzato, in doppio-cieco, designato per valutare la superiorità dell'idrocortisone a basso dosaggio rispetto al placebo nella riduzione della mortalità a 28 giorni nei soggetti ricoverati in terapia intensiva con polmonite acquisita in comunità. Lo studio è stato condotto in Francia tra marzo e giugno 2020 ed è stato interrotto a seguito dell'annuncio dei dati dello studio RECOVERY. Lo studio prevedeva l'arruolamento di soggetti adulti con infezione sospetta o confermata da SARS-CoV-2, che presentassero almeno un elemento di severità tra: ventilazione meccanica, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg o un <i>Pulmonary Severity Index</i> >130. I soggetti erano randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere idrocortisone (200 mg/die IV per i primi 7 giorni, quindi 100 mg/die IV per successivi 4 giorni e infine 50 mg/die per gli ultimi 3 giorni, con possibilità di usare un regime di scalaggio accorciato nei soggetti <i>responders</i>) o <i>usual care</i>. L'endpoint primario era il fallimento terapeutico definito come decesso o necessità di ventilazione meccanica o O2 ad alti flussi. Lo studio è stato interrotto dopo l'arruolamento di 149 soggetti (76 randomizzati nel braccio di trattamento con idrocortisone e 73 nel braccio placebo): l'età media era di 62 anni e la durata mediana dei sintomi era pari rispettivamente a 9 e 10 giorni nei due gruppi in studio. La maggior parte dei soggetti era sottoposta a ventilazione meccanica (81,6% nel gruppo attivo e 80,8% nel gruppo controllo) o a terapia con O₂ ad alti flussi (13,25 e 12,3%). Rispettivamente il 57,9% e 64,4% nel gruppo attivo e di</p>
--	---

controllo assumevano almeno un trattamento concomitante tra cui idrossiclorochina+azitromicina (30,3% e 38,4%), idrossiclorochina (14,5% e 11,0%), lopinavir/ritonavir (13,2% e 15,1%) e remdesivir (2,6% e 4,1%). Nel gruppo con idrocortisone la proporzione di soggetti con fallimento terapeutico a 21 giorni (outcome primario) era numericamente inferiore, ma non in maniera statisticamente significativa, rispetto al gruppo di controllo (42,1% vs 50,7%; differenza -8,6%; 95% CI da -24,9% a 7,7%; P = .29). Non si sono riscontrate differenze significative in nessuno degli esiti secondari prespecificati, in particolare l'incidenza di infezioni secondarie era sovrapponibile nei due gruppi (37,1% vs 41,1%). Nessun evento avverso grave è stato correlato al trattamento in studio.

Principali criticità:

- *Interruzione precoce per cui lo studio non ha raggiunto il sample size preventivo.*
- *La mortalità come esito singolo non era inclusa tra gli end-point.*
- *Trattandosi di uno studio inglobato in un trial più ampio, alcune caratteristiche specificatamente utili per il COVID-19 non sono state registrate e i gruppi in studio non erano bilanciati in termini di trattamenti concomitanti.*

REMAP-CAP COVID 19 (NCT 02735707). Si tratta di uno dei domain della piattaforma REMAP-CAP, piattaforma di trial adattativo multifattoriale, in aperto, che consente di studiare simultaneamente differenti strategie di trattamento. Lo studio è stato condotto in Australia, Canada, Francia, Irlanda, Olanda, Nuova Zelanda, UK e US. Nel domain relativo alla terapia con corticosteroidi erano arruolati solo soggetti adulti con infezione sospetta o confermata da SARS-CoV-2 e con patologia severa ricoverati in terapia intensiva per supporto respiratorio (ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi) o cardiaco (infusione di vasopressori o inotropi). I soggetti arruolati erano randomizzati a uno dei seguenti trattamenti: idrocortisone a dosi fisse (50 mg IV ogni 6 ore per 7 giorni), idrocortisone a dose shock-dipendente (50 mg IV ogni 6 ore per tutta la durata della fase di shock fino a un massimo di 28 giorni), controllo con standard of care. L'endpoint primario era rappresentato dal numero di giorni senza alcun supporto né respiratorio né cardiaco. L'analisi statistica prevedeva un modello logistico bayesano ed è stata condotta su 576 partecipanti, di cui 379 sono stati randomizzati all'interno del dominio dei corticosteroidi e 101 nel braccio di controllo. L'età media era compresa tra 59,5 e 60,4 anni. La maggior parte dei pazienti ricevevano ventilazione meccanica invasiva (range 50,0%-63,5%) o non invasiva (range 24,1%-33,6%). Si noti che circa il 15% dei soggetti del braccio di controllo aveva poi assunto corticosteroidi durante lo studio. Il numero mediano di giorni senza supporto d'organo era pari a 0 (IQR, da -1 a 15), 0 (IQR, da -1 a 13) e 0 (IQR, da -1 a 11) rispettivamente per il gruppo di idrocortisone a dose fissa, idrocortisone a dose dipendente dallo shock, e gruppo di controllo. Rispetto a quest'ultimo, l'OR aggiustato era pari a 1,43 (95% CI, 0,91-2,27) per la dose fissa e a 1,22 (95% CI, 0,76-1,94) per la dose dipendente da shock, con probabilità a posteriori di superiorità rispettivamente pari a 93% e all'80%. I tassi di mortalità intraospedaliera erano rispettivamente del 30% (n = 41/137), 26% (n = 37/141) e 33% (n = 33/99) nel gruppo a dose fissa (OR 1,03; 95% CI, 0,53-1,95), a dose dipendenti da shock (1,10; 95% CI, 0,58-2,11) e senza idrocortisone. Gli eventi avversi gravi sono stati riportati in 4 (3%), 5 (3%) e 1 (1%) pazienti nei tre gruppi in studio.

Principali criticità:

- *Interruzione precoce per cui lo studio non ha raggiunto il sample size preventivo per valutare l'esito primario e gli esiti secondari.*
- *Una percentuale non esigua di soggetti nel braccio di controllo ha effettuato terapia con corticosteroidi, tale dato può aver diluito l'effetto del trattamento attivo nel confronto tra i due gruppi.*

- *Jerónimo CMP et al. 2020 (METCOVID Study; NCT 04343729)*. Si tratta di un piccolo studio randomizzato, in doppio cieco, di fase IIb, condotto in unico centro a Manaus (Western Brazilian Amazon); Brasile. Lo studio arruolava soggetti adulti con diagnosi confermata o sospetta di COVID-19 e con SpO₂ ≤ 94% in aria ambiente o già sottoposti a ossigeno-terapia supplementare. I soggetti arruolati sono stati assegnati con un rapporto 1: 1 a ricevere metilprednisolone per via endovenosa (0,5 mg/kg), due volte al giorno per 5 giorni o placebo (soluzione salina). Come da protocollo ospedaliero, tutti i pazienti con i criteri ARDS hanno utilizzato ceftriaxone ev (1 g 2x per 7 giorni) più azitromicina (500 mg 1x per 5 giorni) o claritromicina (500 mg 2x per 7 giorni). L'endpoint primario era la mortalità a 28 giorni. Lo studio era potenziato stimando una mortalità del 50% nel braccio di controllo e ipotizzando una riduzione della letalità pari al 50%. Tra aprile e giugno 2020 sono stati randomizzati 416 soggetti, con un'età media di 55 anni. Per quanto riguarda le comorbidità, il 49% presentava ipertensione, il 29% diabete e si segnala una cospicua proporzione di soggetti con abuso di alcool (27%). Il 33,8% dei soggetti arruolati era in ventilazione meccanica invasiva e il 36% era ricoverato in terapia intensiva. Il tempo medio intercorso tra la diagnosi e la randomizzazione era pari a 13 giorni. La mortalità complessiva a 28 giorni è stata pari al 37,1% (72/194) nel gruppo metilprednisolone vs 38,2% (76/199) nel gruppo placebo (P = 0,629), mentre è stata osservata una ridotta mortalità nel gruppo steroidi in un'analisi post-hoc che includeva pazienti di età superiore a 60 anni (46,6% vs 61,9%; HR 0,634; 95%CI 0.411-0.978).

Lo studio non è direttamente confrontabile con i trial precedentemente esposti e presenta alcune criticità:

- o *Piccolo studio monocentrico.*
- o *Dubbi sull'appropriatezza della stima del sample size.*
- o *La popolazione in studio più avanzata e l'utilizzo di un corticosteroide diverso per un periodo più breve rende difficilmente confrontabili i risultati con quelli degli altri studi disponibili e ne rende quindi difficile l'interpretazione nel contesto delle attuali conoscenze scientifiche.*

- *Il WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group* ha recentemente completato una meta-analisi volta a stimare l'efficacia della somministrazione di corticosteroidi, rispetto allo standard di cura, in pazienti COVID-19 ospedalizzati in condizioni critiche. Nella meta-analisi sono stati inclusi 7 trial: in aggiunta a 4 degli studi sopra descritti (RECOVERY, CODEX, CAPE COVID, REMAP-CAP COVID-19; mentre lo studio METACOV non era ancora disponibile), gli autori hanno ricevuto i dati da altri 3 studi clinici identificati dopo accurata revisione delle principali banche dati ma non ancora pubblicati (lo studio DEXA-COVID, condotto in soggetti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva, lo studio Steroids-SARI condotto in soggetti ricoverati in terapia intensiva e lo studio COVID-STERIOD, che includeva soggetti con supplementazione i ossigeno pari a >10L/min). Il rischio di bias è stato valutato come "basso" in 6 dei 7 studi esaminati. L'analisi è stata condotta su un totale di 1.703 pazienti (di cui il 29% donne, età mediana: 60 anni, range: 52-68 anni). Tra i 678 pazienti randomizzati a ricevere corticosteroidi ci sono stati 222 decessi, mentre tra i 1.025 pazienti randomizzati a ricevere le terapie standard ci sono stati 425 decessi (OR 0,66; 95%CI 0,53-0,82; P<0,001), che corrisponde a un rischio di mortalità assoluto del 32% con i corticosteroidi rispetto al 40% con cure standard. Successivamente alla pubblicazione dello studio METCOVID gli autori hanno ripetuto l'analisi primaria con risultati sostanzialmente analoghi (OR 0,66; 95%CI 0,54-0,82). Valutando i diversi corticosteroidi analizzati, l'OR era pari a 0,64 (IC 95%, 0,50-0,82; P<0,001) per il desametasone (3 studi, 1282 pazienti e 527 decessi), a 0,69 (IC 95%, 0,43-1,12; P = 0,13) per l'idrocortisone (3 studi, 374 pazienti, e 94 decessi) e a 0,91 (IC 95%, 0,29-2,87; P = 0,87) per il

	<p>metilprednisolone (1 studio, 47 pazienti e 26 decessi). Non si evidenziavano differenze sostanziali nell'analisi dei dati stratificando per alto o basso dosaggio di corticosteroidi. Tra i 6 studi che hanno riportato eventi avversi gravi, si sono verificati 64 eventi tra 354 pazienti randomizzati a corticosteroidi e 80 eventi tra i 342 pazienti randomizzati nel braccio di controllo.</p> <p>Complessivamente le evidenze analizzate riportano un effetto protettivo dell'utilizzo dei corticosteroidi in termini di mortalità nei soggetti con patologia grave da COVID-19 in supplementazione di ossigeno, con e senza ventilazione meccanica. Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, in termini numerici il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole, suggerendo un effetto complessivo di classe.</p>
<p>Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?</p>	<p>Indirizzo terapeutico</p> <p>L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva).</p> <p>Sulla base delle attuali conoscenze, nella popolazione suddetta l'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura in quanto è l'unico trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità.</p> <p>Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroide, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe.</p>
<p>Quali sono le raccomandazioni degli organismi internazionali?</p>	<p>EMA: in data 18 settembre 2020 l'EMA ha reso nota la conclusione di una procedura di revisione, ai sensi dell'Art.5(3) del regolamento 726/2004, delle evidenze disponibili sull'utilizzo di desametasone nel COVID-19.</p> <p>Sulla base della revisione dei dati disponibili, l'EMA ha approvato l'utilizzo del desametasone negli adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età e con un peso di almeno 40 kg) che necessitano di ossigenoterapia supplementare (sia ossigenoterapia classica sia in ventilazione meccanica). Il desametasone può essere assunto per via orale o somministrato tramite iniezione o infusione (flebo) in vena. In tutti i casi, la dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni.</p> <p>WHO (Living Guidance, 02 September 2020): l'utilizzo di corticosteroidi sistemici è raccomandato nei soggetti con malattia COVID-19 grave o critica (raccomandazione forte con forza di evidenze moderata). L'utilizzo non è raccomandato nei soggetti con patologia non-grave (raccomandazione condizionale, con bassa forza delle evidenze).</p> <p>Infectious Diseases Society of America Guidelines (IDSA) [updated 25/6/20]: Il Panel suggerisce l'utilizzo di corticosteroidi sistemici nei soggetti con malattia COVID-19 grave (raccomandazione condizionale, con moderata forza delle evidenze). Viene raccomandato il desametasone (al dosaggio di 6 mg IV o PO per 10 giorni o fino alla dimissione se antecedente) o un glucocorticoido equivalente (esempio metilprednisolone 32 mg e prednisone 40 mg).</p> <p>Il Panel suggerisce di non utilizzare i corticosteroidi nei soggetti ospedalizzati con COVID-19 senza iposslemia e che quindi non richiedono ossigeno supplementare (raccomandazione condizionale, con bassa forza delle evidenze).</p> <p>NIH – US CDC</p> <p>Sulla base dei dati dello studio RECOVERY, il COVID-19 Treatment Guidelines Panel raccomanda di utilizzare desametasone 6 mg al giorno per un massimo di 10 giorni o fino alla dimissione (se antecedente), per il trattamento del COVID-19 nei pazienti</p>

	<p>ospedalizzati ventilati meccanicamente (AI) e nei pazienti ospedalizzati che richiedono ossigeno supplementare ma che non sono ventilati meccanicamente (BI).</p> <p>Il Panel raccomanda di non utilizzare desametasone per il trattamento del COVID-19 in pazienti che non richiedono ossigeno supplementare (AI).</p> <p>Qualora il desametasone non fosse disponibile, il Panel raccomanda l'uso di glucocorticoidi alternativi come prednisone, metilprednisolone o idrocortisone (AIII).</p>
<p>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</p>	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Come da indicazione del CHMP, per il desametasone il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. Il desametasone può essere assunto per via orale o somministrato tramite iniezione o infusione (flebo) in vena.</p> <p>Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti, in particolare, le linee-guida IDSA e l'AR-CHMP suggeriscono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metilprednisolone 32 mg • prednisone: 40 mg • idrocortisone: 160 mg
<p>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID 19?</p>	<p>Modalità di prescrizione</p> <p>I corticosteroidi non sono soggetti a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.</p>
<p>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</p>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica)</p> <p>La decisione dell'inizio della terapia con corticosteroidi deve essere basata su un'attenta valutazione del profilo beneficio/rischio nei singoli soggetti, prevedendo un accurato monitoraggio degli eventuali eventi avversi.</p> <p>In generale i corticosteroidi devono essere usati con cautela in presenza di: colite ulcerosa aspecifica con pericolo di perforazione; accessi o altre infezioni piogeniche; diverticolite; anastomosi intestinali recenti; ulcera peptica in atto o latente; insufficienza renale; ipertensione; osteoporosi; miastenia grave; glaucoma.</p> <p>Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p>
<p>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</p>	<p>Principali interazioni :</p> <p>Desametasone è un moderato induttore del citocromo CYP 3A4. La somministrazione concomitante con altri farmaci metabolizzati da CYP 3A4 può aumentarne la clearance, con conseguente diminuzione delle concentrazioni plasmatiche.</p> <p>Si ricorda che la somministrazione concomitante di remdesivir e corticosteroidi non è stata formalmente studiata.</p> <p>Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p> <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/</p>
<p>Studi in corso in Italia</p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19</p>
<p>Bibliografia</p>	

- Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; CRICS-TRIAGESEREP Network. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2018;378(9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1705716.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- Deguin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.16761. doi:10.1001/jama.2020.16761
- EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
- Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1177. doi:10.1093/cid/ciaa1177.
- Lennox JL. Methylprednisolone for COVID-19: Was Benjamin Rush prescient? [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1262. doi:10.1093/cid/ciaa1262
- Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.16747. doi:10.1001/jama.2020.16747.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CODEx Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.17021. doi:10.1001/jama.2020.17021.
- Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Trials.* 2020;21(1):734. Published 2020 Aug 24. doi:10.1186/s13063-020-04641-3
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2018;378(9):797-808. doi:10.1056/NEJMoa1705835.
- Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al; Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
- WHO Living Guidance: Corticosteroids for COVID-19. <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.17023. doi:10.1001/jama.2020.17023
- Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.17022. doi:10.1001/jama.2020.17022.