

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Colchicina per pazienti ambulatoriali con COVID-19

Premessa

Le evidenze suggeriscono che alcuni pazienti con COVID-19 hanno un'esagerata risposta infiammatoria, il cui trattamento dovrebbe ridurre il rischio di complicanze. Uno dei farmaci più usati è il desametasone, che solo in associazione a ventilazione meccanica o ossigeno riduce la mortalità nei ricoverati con COVID-19.

Nel tessuto polmonare di pazienti con COVID-19 è stata osservata l'attivazione da parte di SARS-CoV-2 dell'inflammasoma NLRP3 (complesso intra-cellulare responsabile di maturazione e secrezione di interleuchina – IL – 1 β). Visto che concentrazioni elevate di IL-1 β e IL-6 sono associate a esiti clinici avversi di COVID-19, nei pazienti a rischio di attivazione delle citochine interventi mirati all'inflammasoma NLRP3 potrebbero ridurre le complicanze correlate.

La prevenzione delle complicazioni da COVID-19 in ambito ambulatoriale richiede idealmente un farmaco clinicamente approvato, somministrabile per via orale, poco costoso e con un profilo di sicurezza favorevole. La colchicina sembra avere le carte in regola: è un potente agente anti-infiammatorio usato per trattare gotta, pericardite virale, malattia coronarica e febbre mediterranea familiare. Il meccanismo d'azione passa attraverso l'inibizione della polimerizzazione della tubulina, con effetti sull'inflammasoma, sulle molecole di adesione cellulare e sulle chemochine infiammatorie.

In un modello sperimentale di sindrome da *distress* respiratorio acuto, la colchicina ha dimostrato di ridurre il danno polmonare infiammatorio e l'insufficienza respiratoria, interferendo con l'attivazione e il reclutamento dei leucociti. Sono stati inoltre riscontrati sostanziali benefici clinici della colchicina in studi osservazionali e in due studi randomizzati controllati su pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19.

Lo studio COLCORONA (COLchicine CORONAvirus SARS-CoV-2)

Obiettivo: stabilire l'efficacia della colchicina su complicanze (compresi ricovero ospedaliero e morte), sicurezza e tollerabilità.

Disegno: studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, adattivo, controllato con *placebo*, multicentrico.

Setting: pazienti ambulatoriali con COVID-19 in Brasile, Canada, Grecia, Sud Africa, Spagna e Stati Uniti. Lo studio è stato condotto dal *Montreal Heart Institute*.

Criteri di inclusione: pazienti di almeno 40 anni, con COVID-19, diagnosticato mediante PCR o criteri clinici, che presentavano almeno una caratteristica ad alto rischio.

Randomizzazione: mascherata centralizzata, eseguita elettronicamente attraverso un sistema di risposta *web* interattivo automatizzato. La sequenza di allocazione non era stratificata ed è stato utilizzato un rapporto 1:1 con uno schema di blocco e dimensioni dei blocchi di sei.

Trattamento: *placebo* o colchicina per via orale (0.5 mg x 2/die per 3 giorni e poi 0.5 mg/die per i 27 giorni successivi).

End-point primario di efficacia: composito di morte o ricovero ospedaliero per COVID-19.

Analisi: *intention-to-treat*.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Risultati

Dal 23 marzo 2020 al 22 dicembre 2020 sono stati arruolati 4488 pazienti (53.9% donne, età media 54 anni, *range* interquartile 47–61).

Lo stato vitale alla fine dello studio era disponibile per il 97.9% dei pazienti.

L'*end-point* primario si è verificato in 104/2235 (4.7%) pazienti in colchicina vs 131/2253 (5.8%) pazienti in *placebo* (OR 0.79, IC95% 0.61-1.03, $p = 0.081$). Se si considerano solo i 4159 pazienti con COVID-19 confermato dalla PCR, l'*end-point* primario si è verificato in 96/2075 (4.6%) pazienti in colchicina vs 126/2084 (6.0%) pazienti in *placebo* (OR 0.75, IC95% 0.57-0.99, $p = 0.042$).

Eventi avversi gravi sono stati riportati in 108/2195 (4.9%) pazienti in colchicina vs 139/2217 (6.3%) pazienti in *placebo* ($p = 0.051$). Una polmonite si è verificata in 63 (2.9%) vs 92 (4.1%), rispettivamente ($p = 0.021$). Diarrea è stata segnalata in 300 (13.7%) vs 161 (7.3%), rispettivamente ($p < 0.0001$).

Conclusione

L'effetto della colchicina sugli eventi clinici correlati a COVID-19 non era statisticamente significativo nei pazienti ambulatoriali senza un test diagnostico obbligatorio, ma tra quelli con COVID-19 confermata da PCR la colchicina ha ottenuto un tasso più basso di un composito di morte o ricovero ospedaliero rispetto al *placebo*.

Data l'assenza di terapie orali per prevenire le complicanze da COVID-19 nei pazienti ambulatoriali, il carico sui sistemi sanitari causato dai ricoveri ospedalieri e il beneficio nei pazienti con COVID-19 dimostrato dalla PCR, si propone la colchicina come agente anti-infiammatorio sicuro e poco costoso da considerare nei pazienti a rischio di complicanze. Viene raccomandata la replica di tali risultati in altri studi su pazienti ambulatoriali con test PCR positivi.

Bibliografia

1. Tardif JC, et al. COLCORONA investigators. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021, DOI: [10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8).