



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

COVID-19, esistono farmaci efficaci in uso o in sperimentazione?

Si è diffusamente parlato, in questi mesi, di centinaia di persone guarite dal nuovo coronavirus. Ed è vero: molte spontaneamente. Altre hanno anche ricevuto trattamenti farmacologici. Esistono quindi farmaci che riescano a contrastare la proliferazione del virus nei pazienti infetti? Oppure sono stati utilizzati solo farmaci attivi sui sintomi e la guarigione è stata spontanea come per gli altri? La Società Italiana di Farmacologia (SIF) interviene per fare chiarezza: ecco le ipotesi, le strategie, sperimentazioni e alcune certezze per capire come si sta muovendo la comunità scientifica.

Milano, 11/03/2020

Ci sono farmaci utili a contrastare l'infezione da Covid-19 nei pazienti?

La risposta a questa domanda richiede una premessa. I farmaci hanno bisogno di avere un bersaglio specifico, vale a dire conoscere e isolare un "pezzo" del virus che gli consente di moltiplicarsi. Una struttura molecolare, cioè, coinvolta nella patologia che, modificata dal farmaco, produce l'effetto farmacologico, e quindi promuove la guarigione.

Covid-19 è nuovo e, per identificare un farmaco capace di agire contro di esso, è necessario identificare la o le strutture del virus che si prestano a essere il bersaglio di cui abbiamo parlato, per essere attaccate con successo. Per fare un esempio, quando fu identificato il virus responsabile dell'AIDS nel 1983, il primo farmaco che ebbe successo nel controllare la malattia, la Zidovudina o AZT (azidotimidina) arrivò soltanto nel 1987, perché richiese prima di conoscere il meccanismo con cui il virus si riproduceva nella cellula infettata. L'introduzione di questa molecola modificò la storia clinica dell'infezione e creò i presupposti per conoscere altri bersagli utili che hanno poi portato a identificare i farmaci che oggi rappresentano i presidi per il controllo di questa malattia virale.

Che lezione ci fornisce l'esperienza con l'infezione da HIV?

Oggi siamo di fronte a una emergenza molto simile a quella che colpì l'umanità nel 1983 con l'AIDS. Anche oggi ci troviamo di fronte a un virus di cui sappiamo poco. Certo, sappiamo che il suo codice genetico è a RNA (come quello dei virus dell'influenza, dell'HIV, della SARS, di Ebola), sappiamo che ha un elevato grado di infezione (passa molto facilmente da un individuo malato a uno sano ma abbiamo ancora bisogno di conoscere come evolve l'infezione, perché è così diversa tra individuo e individuo, perché alcuni individui non manifestano la malattia mentre altri vanno incontro a polmoniti gravissime, spesso letali. Dobbiamo dare in fretta risposta a queste domande, per trovare qualcosa che ci permetta di arginare il virus.

I vaccini servono per trattare i pazienti affetti da Covid-19?

Per il trattamento delle epidemie virali, i vaccini sono certamente la soluzione migliore perché abbattano la diffusione dell'infezione e riducono il numero delle persone contagiate. Ma per Covid-19 non ne disponiamo ancora. Anche i vaccini richiedono tempo per essere messi a punto. Molti di



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

essi sono in fase di sviluppo e per alcuni sono già state richieste le dovute autorizzazioni per provarli sull'uomo. In ogni caso i vaccini non sono l'arma corretta per i pazienti che hanno la malattia in corso, per la quale invece sarebbero utili veri e propri farmaci capaci di modificare il processo infettivo del virus.

Quindi ci sono farmaci all'orizzonte, sì o no?

Come già nel caso dell'HIV, per fare in fretta (ne abbiamo bisogno ora senza dovere aspettare il solito iter richiesto per l'approvazione di un nuovo farmaco che può arrivare dopo 10-12 anni) tentiamo di utilizzare quelli già esistenti. Lo facciamo sulla base di presupposti e di ipotesi (quindi non di certezze) sulle quali siamo guidati dalle conoscenze della biologia molecolare del virus che acquisiamo di giorno in giorno. E così, analogamente a quanto accadde con l'HIV, per il quale il primo farmaco utilizzato (l'AZT citato precedentemente) era a sua volta il riciclaggio di un farmaco sviluppato nel 1964 come antitumorale, oggi siamo di fronte al tentativo di utilizzare principi attivi già pronti per i quali ci siano evidenze scientifiche che suggeriscono una possibile attività (senza però alcuna certezza) contro il Covid-19.

Ecco allora che già nelle prime fasi dell'infezione in Cina è stato autorizzato l'uso di interferone-alfa assieme con Ritonavir e Lapinivir, un cocktail usato con successo per l'AIDS. Tra l'altro, anche la sola combinazione tra Ritonavir e Lapanivir, usata con successo anche contro la SARS, ha avuto successo con un paziente con Covid-19.

Analogamente, è stata autorizzata anche la combinazione di Ribavirina (inibisce la sintesi di RNA) con gli inibitori della trascrittasi inversa (l'enzima che permette al virus di trasformare il suo RNA in DNA) Emtricitabina e Tenofovir alafenamide fumarato, che hanno un grande successo con il virus dell'HIV.

Ci sono però pareri contrastanti e ci sono scienziati per i quali sarebbe opportuno evitare farmaci che si sono dimostrati attivi su altri virus, ma il cui bersaglio ha una rilevanza bassa nel Covid-19, come ad esempio la trascrittasi inversa, evidenziando che il coronavirus non ha una particolare predisposizione a usare questi bersagli farmacologici per i suoi processi vitali. Nondimeno ci sono studi clinici con questi farmaci (Baloxavir Marboxil, Oseltamivir e Umifenovir) che presumibilmente daranno il loro responso per il mese di maggio.

Più promettenti sembrano essere i risultati attesi dal farmaco Remdesivir per il quale ci sono rapporti soddisfacenti del suo impiego per Ebola, per certi aspetti un virus che condivide alcuni aspetti biologici con Covid-19. Per la fine di aprile sapremo se e quanto questo farmaco funzionerà su Covid-19.

Un principio condiviso da alcuni scienziati è quello di usare farmaci che abbiano un ampio spettro di attività, dal momento che conosciamo ancora poco del Covid-19, e che abbiano pochi e lievi effetti collaterali. In questo modo abbiamo più possibilità di intercettare anche qualche componente importante del Covid-19. È così che sono stati testati anche farmaci quali il Favipiravir, normalmente usati per l'influenza di tipo A e B e, con anche altre motivazioni, farmaci molto vecchi quali l'antimalarico cloroquina, o molto nuovi quali Camostat mesilato, Baricitinib e Ruloxitinib, farmaci anti-HIV e, ancora, gli antivirali Saquinavir, Indinavir, Lopinavir e Ritonavir,



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

l'inibitore del proteasoma carfilzomib, farmaci per virus respiratori sinciziali, per la schizofrenia e anche immunosoppressivi.

Tra i farmaci capaci di modulare le risposte immunologiche di tipo infiammatorio va menzionato anche Tocilizumab, un anticorpo monoclonale normalmente usato per il trattamento di alcune forme di artrite, donato dall'azienda produttrice alla Cina in occasione dell'infezione da Covid-19. Non è un effetto diretto sul virus ma un supporto importante per controllare il processo infiammatorio che consegue all'infezione grave.

Insomma, siamo ancora in una fase di studio ma ci sono molte iniziative e molti investimenti scientifici che mostrano una coalizione scientifica mondiale per trovare rapidamente soluzioni adeguate da utilizzare nei pazienti ospedalizzati e in particolare in quelli più critici e per controllare questa improvvisa emergenza.