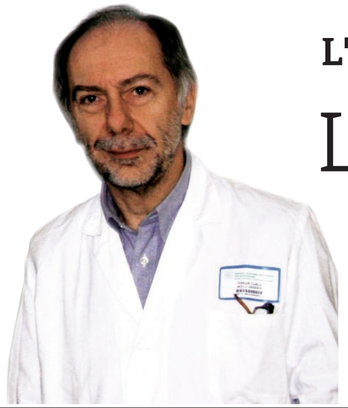
CORONAVIRUS/ **LA PAROLA AL VIROLOGO**



L'intervento

Le terapie dell'infezione da Covid-19: ecco cosa si sta muovendo

Prof. CARLO FERRARI
Direttore del reparto di Malattie infettive del Maggiore e professore ordinario di Malattie infettive dell'Università di Parma

Dal momento in cui è scoppiata l'epidemia fino ad oggi, lo scenario terapeutico anti-Covid non era cambiato in modo significativo. Oggi però si prospettano alcune importanti novità. Fino ad ora si è fatto uso di terapie che già erano disponibili, perché utilizzate per altre situazioni patologiche, e che si basavano o sull'inibizione diretta di alcune tappe fondamentali del ciclo vitale del virus (farmaci definiti ad azione anti-virale diretta), o sulla modulazione delle risposte immunitarie del paziente, per rendere il sistema immune più efficiente nel bloccare il virus (farmaci definiti ad azione immunomodulante).

I farmaci anti-virali diretti: in che direzione stiamo andando?
Fra i farmaci anti-virali diretti, solo parzialmente efficaci su Covid-19, i più frequentemente usati in pratica clinica quotidiana nel corso della prima fase di pandemia sono stati l'idrossiclorochina, nata come farmaco anti-malarico, ed alcuni farmaci anti-retrovirali (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat), normalmente usati per la cura dei pazienti con infezione da Hiv.
Il più promettente fra questi farmaci è sicuramente il Remdesivir, inizialmente prodotto per curare l'infezione da virus Ebola, che sembra avere un effetto più potente e potrebbe forse rappresentare il primo vero farmaco anti-Covid specifico, anche se nato per curare un'altra infezione. Queste conclusioni derivano da un recente studio clinico disegnato in modo da confrontare l'effetto di Remdesivir rispetto alla semplice terapia standard di supporto, assegnando i pazienti ai due gruppi (con o senza Remdesivir) attraverso una randomizzazione casuale. Tale studio coordinato dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Niaid) degli Stati Uniti, ha dimostrato che il Remdesivir è in grado di ridurre significativamente, di circa il 30%, la durata dell'infezione ed anche il tasso di mortalità, sia pure in minor misura (8% di mortalità nei pazienti trattati contro quasi il 12% nel gruppo di controllo). Questi dati non sono totalmente in linea con quelli di uno studio cinese precedentemente pubblicato, che non hanno mostrato alcun effetto significativo di Remdesivir sulla durata dei sintomi, sulla mortalità e sul tempo di eliminazione del virus. Quest'ultimo studio era stato tuttavia interrotto precocemente, senza raggiungere il numero di pazienti programmato, a causa delle difficoltà di reclutamento di nuovi casi per il miglioramento dell'epidemia in Cina, reclutando soltanto 237 dei 453 pazienti previsti dal protocollo di studio. Inoltre, la maggior parte dei partecipanti era in una fase avanzata di patologia. Al contrario, lo studio coordinato da Niaid è stato condotto su un numero notevolmente superiore di pazienti (oltre 1000), raggiungendo la numerosità necessaria per trarre conclusioni sicure e attendibili.
Sulla base di questi risultati, l'uso del Remdesivir è stato immediatamente autorizzato negli Strati Uniti da Fda (l'Agenzia statunitense per i farmaci) e anche dalle autorità sanitarie giapponesi, prima ancora della pubblicazione dei dati. Anche Ema (l'Agenzia europea per i medicinali) ha avviato una procedura di valutazione accelerata e di revisione continua dei dati

> *Finora si è fatto uso di terapie già disponibili, perché utilizzate per altre situazioni patologiche*

relativi a Remdesivir, che rende possibile esaminarli di mano in mano che vengono prodotti, senza dovere aspettare la disponibilità di tutti i risultati dello studio, prima di iniziare il processo di valutazione.
In aggiunta allo studio coordinato da Niaid, altri grandi studi internazionali condotti in vari Centri europei, americani e asiatici sono ora in corso per definire dose e durata ottimali della terapia, tempo ideale di inizio della somministrazione del Remdesivir, livello di efficacia del farmaco nelle forme lievi, moderate e severe. Ad uno di questi studi internazionali partecipa anche l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, che, in stretta collaborazione con l'Azienda Usl, parteciperà anche ad un altro importante studio, fortemente voluto da Aifa (l'Agenzia italiana del farmaco), già autorizzato dal Comitato Etico centrale dell'Istituto Spallanzani di Roma, che sarà totalmente condotto dai medici di medicina generale del territorio parmense su pazienti con infezione da Covid-19 seguiti a domicilio. Il suo disegno, definito in termini tecnici "controllato e randomizzato", dovrebbe permettere di valutare in modo definitivo se e quanto i farmaci ora usati nella pratica clinica quotidiana (idrossiclorochina e farmaci anti-retrovirali) siano realmente efficaci nella terapia dell'infezione. Lo studio comprende, fra l'altro, anche la valutazione di favipiravid, nato come farmaco anti-influenzale, balzato alla ribalta della cronaca per il presunto effetto positivo che avrebbe avuto nel limitare la diffusione e la gravità dell'infezione in Giappone. Con lo stesso obiettivo dello studio Aifa italiano, di effettuare cioè un paragone diretto dei farmaci attualmente disponibili, sono stati recentemente progettati dall'Organizzazione mondiale della Sanità (Who) e dall'Istituto nazionale della Sanità e della Ricerca medica francese (Inserm) due mega-trial internazionali, il "Solidarity" e il "Discovery". Quando gli studi Aifa, Who e Inserm saranno terminati si potrà finalmente fare maggiore chiarezza sull'utilità reale dei farmaci attualmente disponibili e disegnare in modo più razionale e corretto le terapie dei nostri pazienti.

> *Il momento attuale è particolarmente stimolante per le nuove possibilità terapeutiche*

Ci sono prospettive per nuovi farmaci anti-virali diretti specifici per Covid-19?
Il momento attuale è particolarmente stimolante anche per le nuove possibilità terapeutiche che si prospettano in un futuro, speriamo molto prossimo, grazie alle ricerche che hanno già individuato nuovi bersagli molecolari specifici per aggredire le tappe fondamentali del ciclo vitale di Covid-19. In questo caso, non più farmaci riposizionati su Covid-19 da altre patologie, ma farmaci veramente specifici contro Covid-19, fra cui, in particolare, inibitori di varie proteasi del virus (composti enzimatici indispensabili per le funzioni vitali e la riproduzione del virus) implicate nei meccanismi di ingresso del virus nelle cellule del nostro organismo, coinvolte nei processi di produzione e maturazione delle singole proteine del virus e nella generazione all'interno della cellula infettata di quei complessi molecolari dove il virus si replica.
In attesa di queste nuove terapie, gli sforzi di oggi devono essere primariamente indirizzati a capire se i farmaci anti-virali diretti che stiamo attualmente usando nella terapia dell'infezione da Covid-19 sono davvero utili e in caso positivo come ottimizzarne la somministrazione. Inoltre, dovremmo capire se Remdesivir possa essere davvero confermato come primo farmaco anti-virale diretto "specifico" per Covid-19. Se gli studi in corso confermeranno questo, si dovrà poi capire a quali altri farmaci associarlo per permettere un potenziamento della sua efficacia, attraverso un percorso simile a quello che anni or sono è stato seguito per le infezioni da Hiv dopo la scoperta del primo farmaco attivo sul virus, e cioè l'Azt, da cui si è partiti per costruire nuove terapie di combinazione altamente efficaci.

Quale il razionale per trattamenti immunomodulanti?
Nella prospettiva di possibili associazioni future, è da considerare la possibilità di utilizzare farmaci che riescano a modulare le risposte immunitarie proteggenti, migliorando l'effetto anti-virale di quei meccanismi messi in atto dal sistema immunitario, allo scopo di proteggerci contro le aggressioni da parte di patogeni estranei al nostro organismo, quali i virus. In questo modo si potrebbe prospettare una terapia di combinazione, basata su farmaci capaci di esprimere effetti complementari, anti-virali diretti e immunomodulanti, con potenziamento reciproco delle rispettive azioni.
Per quanto riguarda quest'ultima categoria di farmaci, cosiddetti immunomodulanti, il loro estremo interesse deriva dal fatto che uno dei meccanismi che contribuiscono alla gravità del danno polmonare nei pazienti che sviluppano infezioni da Covid-19 severe è rappresentato da una paradossale ed eccessiva attivazione dei meccanismi immunitari proteggenti, che nel tentativo di eliminare il virus che infetta le cellule polmonari e si replica nel loro interno, amplificano l'attività di specifiche popolazioni cellulari del sistema immunitario che, per eliminare il virus, distruggono le cellule polmonari in cui il virus si localizza, provocando danno del polmone, anziché la sua protezione. Questo meccanismo, che si realizza nelle fasi più avanzate dell'infezione, probabilmente giunge ad un certo punto ad auto-amplificarsi e ad auto-mantenersi, indipendentemente dalla presenza del virus, come avviene in altre infezioni virali in cui il danno d'organo immuno-mediato è all'inizio squisitamente virus-specifico, diventando poi dipendente da popolazioni cellulari non virus-specifiche, attratte nella sede di danno dall'infiammazione stessa. E' ovvio che in queste fasi avanzate dell'infezione farmaci anti-virali diretti, sia pur potenti, come potrebbe essere il caso del Remdesivir, poco potranno fare se il danno non è più dipendente dall'effetto distruttivo diretto del virus.

> *Remdesivir il primo anti-virale diretto "specifico" per Covid-19? Presto lo potremo sapere*

Per bloccare questi meccanismi di danno esiste una serie di farmaci capaci di inibire selettivamente l'attività di sostanze, chiamate citochine e chemochine, per lo più bloccandone i recettori specifici. Infatti, tali sostanze rilasciate dal sistema immunitario, come per esempio le citochine Il-6, Il-1, gli interferoni ed altre ancora, sono considerate i principali responsabili del patologico eccesso di danno al polmone.
A questi farmaci attivi sulle risposte immunitarie del soggetto infettato si aggiunge la colchicina, attualmente in studio anche presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, il cui effetto anti-Covid sarebbe legato alla sua capacità di inibire specifici complessi recettoriali dell'immunità innata, denominati inflammasomi, che si assemblano e si attivano a seguito del riconoscimento di specifiche strutture molecolari associate a patogeni estranei all'organismo, come i virus, attivando risposte infiammatorie, che possono diventare dannose per l'organismo se troppo intense o troppo durature.

> *Le infezioni polmonari da Covid-19 più severe causate da eccessiva attivazione del sistema immunitario*

Quali altre possibilità di trattamento nei casi con severa insufficienza respiratoria?
Quando un'infezione evolve verso l'insufficienza respiratoria con un peggioramento del quadro infiammatorio polmonare anche il cortisone e l'eparina possono avere un ruolo terapeutico importante. Il primo, a differenza dei farmaci immunomodulanti anti-citochinici sopra menzionati che hanno un'azione selettiva contro bersagli molecolari singoli, ha invece un effetto anti-infiammatorio molto più ampio, che permette al cortisone di agire contemporaneamente su molteplici bersagli molecolari. D'altronde, nella fase infiammatoria l'eparina diventa fondamentale per prevenire e curare i possibili fenomeni trombo-embolici innescati dalla iper-coagulabilità legata alla "tempesta citochinica" tipica di queste fasi di infezione.

L'utilizzo degli anticorpi neutralizzanti: plasma o anticorpi monoclonali?
Cosa dire del plasma di soggetti convalescenti, guariti da un'infezione da Covid-19? Certamente rappresenta la terapia "più Covid-specifica" che in questo momento si possa teoricamente proporre ad un paziente, perché si basa sull'effetto proteggente degli anticorpi specifici anti-Covid contenuti nel plasma. Pur mancando dati derivati da studi controllati e randomizzati su casistiche omogenee e ben caratterizzate, che dimostrino con certezza l'efficacia di questo approccio terapeutico, i dati finora raccolti nei primi studi pilota indicano un evidente effetto positivo del plasma di convalescenti sulla durata dei sintomi e sulla mortalità. Sulla base di questi dati, AIFA ha disegnato uno studio multicentrico che coinvolgerà vari centri italiani e che si spera potrà dare una risposta definitiva riguardo alla reale efficacia anti-virale del plasma iperimmune. Un potenziale caveat potrebbe essere il rischio di scatenare in alcuni pazienti quello che viene definito innalzamento anticorpo-dipendente (antibody-dependent enhancement - Ade) dell'infiammazione e del danno polmonare causato dall'infezione da Covid-19. L'ADE si definisce infatti come l'incremento del danno causato da un virus per la presenza di anticorpi al momento dell'infezione derivati o da una precedente infezione con un virus molto simile a quello che determina l'infezione in atto o da una somministrazione, cosiddetta passiva, di anticorpi (come nel caso degli anticorpi contenuti nel plasma di donatori convalescenti) o di vaccino che provochi la sintesi di anticorpi capaci di riconoscere il nuovo virus infettante. Si tratta di un fenomeno da tempo descritto nell'infezione da virus della Dengue, per cui soggetti che vadano incontro ad una seconda infezione causata da un sierotipo eterologo di virus Dengue (cioè parzialmente differente rispetto al primo) mostrano generalmente un quadro clinico molto più severo di quello della prima infezione, a causa della presenza di anticorpi stimolati dal primo incontro con il virus. Anche se fenomeni di Ade sono stati osservati in modelli animali e laboratoristici di varie infezioni virali, mancano tuttavia evidenze cliniche convincenti che questo fenomeno si possa realizzare in vivo nell'infezione da coronavirus umani. Ancora più importante, le esperienze terapeutiche finora riportate con plasma di guariti da infezione da Covid-19 sono chiaramente indicative di protezione, piuttosto che di potenziamento del danno polmonare dopo somministrazione del plasma immune.

> *Se l'infezione evolve verso l'insufficienza respiratoria anche cortisone e eparina sono importanti*

> *La terapia del plasma di soggetti guariti o convalescenti è al momento la più specifica conosciuta*

Sulla stessa linea concettuale del plasma di soggetti guariti è infine il possibile utilizzo terapeutico di anticorpi monoclonali specifici contro Covid-19, che sono in corso di produzione, ma che non saranno disponibili per almeno alcuni mesi. Se da una parte un possibile limite del plasma immune derivato da soggetti guariti potrebbe essere il contenuto variabile e non ben definito di anticorpi neutralizzanti, dall'altra però gli anticorpi del plasma dovrebbero essere rivolti verso parti differenti del virus (la risposta anticorpale dovrebbe essere cioè policlonale, come la si definisce tecnicamente), permettendo un riconoscimento e un controllo più sicuro del virus. Gli anticorpi monoclonali specifici consentiranno invece l'infusione di un preparato anticorpale che, pur essendo diretto verso una sola costituente (sequenza antigenica) del virus, sarà per intero costituito da molecole anticorpali tutte dotate di attività neutralizzante anti-virale, con la possibilità teorica di essere ancora più efficace del plasma. Soprattutto se più anticorpi monoclonali di specificità antigenica differente, cioè capaci di riconoscere porzioni differenti del virus, venissero somministrati contemporaneamente al paziente.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

AUTOZATTI
PARMA - Via Emilia Ovest, 107/a
Tel. 0521.949711- www.autozatti-fcagroup.it

FONTANELLATO (PR) - Via Giovanni Falcone, 1
Tel. 0521.368011 - www.autozatti-fcagroup.it

FRATELLI LOMBATTI
FORNOVO DI TARO (PR) - Via Nazionale, 163
Tel. 0525.2741 - www.fratellilombatti-fcagroup.it