

QUALI ARMI FARMACOLOGICHE STIAMO UTILIZZANDO CONTRO IL COVID-19?

P. Badino, F. Girolami, R. Odore

Settore Farmacologia e Tossicologia Veterinaria

Dipartimento di Scienze Veterinarie

Università degli Studi di Torino

Trattandosi di un'infezione di tipo virale, l'obiettivo principale per contrastare la malattia da COVID-19 è in primo luogo quello di sviluppare e sottomettere ad approvazione in tempi rapidi un vaccino efficace e sicuro. A fronte di circa dodici potenziali vaccini, soltanto per due di questi sono appena stati avviati gli studi clinici di Fase I, che vengono condotti su volontari sani. L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) stima che potrebbe essere necessario almeno un anno prima che un vaccino contro il COVID-19 sia pronto per essere approvato e sia disponibile in quantità sufficienti per consentirne un utilizzo diffuso.

Tuttavia, negli ultimi giorni si è parlato molto di possibili trattamenti per le infezioni da COVID-19. Nonostante siano in atto alcune sperimentazioni cliniche e l'EMA sia in contatto con gli sviluppatori di circa 40 terapie farmacologiche, è bene sottolineare che al momento attuale nessun farmaco ha ancora dimostrato la sua efficacia nel trattamento del COVID-19, sebbene esistano alcuni promettenti risultati relativi a prove *in vitro*. Con il termine "*in vitro*" (letteralmente "sotto vetro") si intendono studi compiuti in laboratorio su modelli sperimentali (es colture cellulari) e comunemente al di fuori dell'organismo vivente. Generalmente quindi le osservazioni ottenute *in vitro* necessitano o preludono a studi *in vivo*, condotti cioè su organismi viventi che non è detto che confermino quelli ottenuti in laboratorio.

La "sperimentazione clinica" consiste in una serie di studi finalizzati a comprovare l'efficacia e la sicurezza del farmaco e comprende 3 fasi:

FASE I: studi condotti su un numero limitato di volontari sani, in età non avanzata, con l'obiettivo principale di valutare gli effetti collaterali che possono essere attesi, considerando i risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali, nonché la modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo.

FASE II: studi finalizzati a valutare gli effetti terapeutici del farmaco e condotti su volontari affetti dalla malattia che si intende curare.

FASE III: studio clinico in cui ai soggetti malati viene somministrato alternativamente o il farmaco oggetto di studio o il farmaco standard di riferimento per la cura della stessa malattia. Il periodo di osservazione è in genere lungo (mesi-anni)

I farmaci attualmente sottoposti a "sperimentazione clinica" includono sia farmaci antivirali, ovvero in grado di contrastare la replicazione virale, sia farmaci immunomodulatori, ovvero molecole che inibiscono la risposta infiammatoria dell'organismo ospite (uomo), ritenuta in parte responsabile delle gravi complicanze della malattia virale:

ANTIVIRALI

- remdesivir (medicinale sperimentale)
- lopinavir/ritonavir (al momento autorizzato come medicinale contro l'HIV)

IMMUNOMODULATORI

- anticorpi monoclonali con attività contro componenti del sistema immunitario (ad es. il tocilizumab)

ALTRI FARMACI

- cloroquina e idrossicloroquina (al momento autorizzate a livello nazionale per il trattamento della malaria e di alcune malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide)

Alcuni dei farmaci citati, quali ad esempio cloroquina/idrossicloroquina, sono tutt'altro che nuovi ma nel caso dei pazienti affetti da COVID-19 vengono utilizzati al di fuori delle indicazioni ufficialmente registrate (*utilizzo fuori etichetta o off-label*).

Senza la pretesa di addentrarci in approfondite considerazioni in ambito farmacologico, riportiamo di seguito una breve descrizione delle principali molecole sopra citate e delle motivazioni alla base del loro utilizzo in pazienti affetti da COVID-19.

ANTIVIRALI

Di cosa si tratta?

Gli antivirali sono in grado, con diversi meccanismi, di inibire la replicazione virale, contrastando la patologia con un'azione diretta sull'agente infettivo. Alcuni farmaci antivirali sono specifici per determinati virus o famiglie di virus (es. influenza, herpes, HIV o i virus dell'epatite), mentre altri sono ad ampio spettro ed agiscono su una varietà di virus.

Tra gli antivirali più promettenti nella battaglia contro il COVID-19 si registrano il **remdesivir** e l'associazione **lopinavir/ritonavir**.

Il primo è un farmaco ancora sperimentale, non autorizzato, sviluppato per la terapia della malattia da virus Ebola. Al momento l'EMA ne riconosce l'utilizzo nei pazienti affetti da COVID-19 nell'ambito dei cosiddetti "programmi di uso compassionevole". Questi ultimi hanno lo scopo di offrire ai pazienti affetti da una malattia potenzialmente letale e senza opzioni terapeutiche disponibili, l'accesso a trattamenti ancora in fase di sviluppo e che non hanno ancora ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il lopinavir è un farmaco autorizzato per la terapia dell'infezione da HIV che viene spesso associato con il ritonavir che ne prolunga l'efficacia. L'uso *off-label* è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19.

Come agiscono?

Il **remdesivir** è un inibitore della polimerasi dell'RNA virale, ovvero interferisce con la produzione di materiale genetico virale, impedendo al virus di moltiplicarsi. Ha dimostrato un'ampia attività in laboratorio contro diversi virus ad RNA, tra i cui i *Coronavirus*, come il SARS-CoV-1 che causa la sindrome respiratoria acuta grave, e il MERS-CoV che causa la sindrome respiratoria del Medio Oriente. Gli studi nell'uomo per valutarne i parametri farmaco-cinetici (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) sono stati completati e sono iniziati i trial clinici per la terapia della malattia da virus Ebola.

Il **lopinavir** agisce inibendo alcuni enzimi prodotti dal virus dell'HIV e necessari per la sua replicazione. Alcuni di questi enzimi sono essenziali anche per la replicazione dei *Coronavirus* e precedenti esperienze suggeriscono che il lopinavir possa migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti affetti da infezione con SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Il ritonavir rallenta il metabolismo del lopinavir, aumentandone l'attività farmacologica, e l'associazione si è dimostrata efficace nel trattamento dell'HIV. Inoltre, l'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche, ovvero la possibile comparsa di effetti tossici se somministrati in associazione con altri medicinali.

Quali evidenze in corso di COVID-19?

Oltre ai già citati coronavirus (SARS-CoV-1 e MERS-CoV), studi di laboratorio hanno dimostrato che il **remdesivir** è attivo anche contro SARS-CoV-2, il nuovo *Coronavirus* che causa la malattia COVID-19. Tuttavia, al momento esistono solo dati limitati sul suo impiego in pazienti affetti da tale patologia. Attualmente in Italia sono stati autorizzati due studi di Fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza del remdesivir nei pazienti affetti da COVID-19 con sintomatologia sia moderata sia grave.

Le informazioni relative all'efficacia di **lopinavir/ritonavir** nel trattamento della malattia COVID-19 sono ancora scarse. Alcune pubblicazioni riferite a *case report* su singoli pazienti, trattati prevalentemente in Cina, suggeriscono che il trattamento possa ridurre la mortalità se somministrato precocemente. Un unico studio ha confrontato l'aggiunta di lopinavir/ritonavir alla terapia di supporto standard in pazienti con un quadro clinico grave e instabile di polmonite da COVID-19. I risultati, purtroppo, non hanno confermato o confutato l'efficacia e il rapporto rischio/beneficio del farmaco. Sono in corso numerosi studi che coinvolgono lopinavir/ritonavir da soli o associati ad altri antivirali di cui si attendono i risultati nei prossimi mesi. Le linee di indirizzo per l'uso terapeutico fornite dall'Agenza Italiana del Farmaco (AIFA) raccomandano nell'attuale fase di emergenza di considerare l'impiego di lopinavir/ritonavir soltanto nei pazienti COVID-19 di minore gravità, gestiti sia a domicilio sia in ospedale in particolare nelle fasi iniziali della malattia.

IMMUNOMODULATORI

Di cosa si tratta?

Il **Tocilizumab** (RoActemra®) è un anticorpo monoclonale sviluppato nel 2005 e, ai tempi, considerato un farmaco orfano, cioè di cui non si conoscevano bene i possibili bersagli d'azione, ma che si era dimostrato efficace nel trattamento di alcune sindromi linfoproliferative, come ad

esempio la malattia di Castelman. In seguito, è poi stato introdotto, prima in Europa (2008) e successivamente negli USA (2010), per il trattamento di diverse malattie autoimmuni come ad esempio l'artrite reumatoide e la sclerosi multipla, patologie che presentano anche importanti manifestazioni di tipo infiammatorio. In questi casi, viene sfruttata la capacità del Tocilizumab di inibire l'attività pro-infiammatoria esercitata da una citochina, l'interleuchina-6 (IL-6) che promuove, agendo a livello genico, la sintesi delle proteine che sostengono la fase acuta dell'infiammazione.

Come agisce?

Come anticipato, l'effetto del Tocilizumab è di inibire l'attività pro-infiammatoria dell'IL-6. Questa citochina agisce normalmente legandosi a specifiche proteine presenti sulla membrana delle cellule (dette recettori). Questo legame suscita l'innescò di complicati meccanismi intracellulari che scaturiscono appunto nell'aumento di proteine pro-infiammatorie. Il Tocilizumab agisce inibendo il legame dell'IL-6 al suo recettore, bloccando quindi fin dall'inizio tutto il processo.

Quali evidenze in corso di COVID-19?

In molti pazienti affetti da forma grave di COVID-19 con polmonite interstiziale severa, si evidenzia una sorta di "tempesta" citochinica, caratterizzata dall'incremento delle concentrazioni plasmatiche di varie citochine, tra cui IL-6. Pertanto, è stato ipotizzato che terapie in grado di inibire l'azione dell'IL-6, coinvolta in questa eccessiva/aberrante risposta infiammatoria, possono rappresentare un ausilio nel ritardare il danno polmonare. I dati di una sperimentazione clinica condotta in Cina su 20 pazienti COVID-19 affetti da polmonite interstiziale, evidenziano come in circa l'80% dei casi il trattamento con Tocilizumab abbia ridotto significativamente la necessità di somministrare ossigeno. Anche in Italia l'AIFA ha approvato ben sette studi di sperimentazione clinica con Tocilizumab, di cui quattro in Fase III.

ALTRI FARMACI

CLOROCHINA/IDROSSICLOROCHINA

Di cosa si tratta?

La cloroquina è un composto noto fin dal 1934 ed utilizzato per la prevenzione ed il trattamento della malaria, una malattia causata da protozoi parassiti trasmessi da zanzare infette, ma anche per l'artrite reumatoide e per alcune forme di *Lupus eritematoso*. L'idrossicloroquina (nome commerciale del medicinale Plaquenil® o corrispondente generico) è una molecola utilizzata in campo reumatologico per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla cloroquina) riguardo alla sua tollerabilità. Trattandosi di un utilizzo *off-label*, la somministrazione di questi farmaci in caso di infezioni COVID-19 è subordinato al consenso del paziente.

Come agiscono?

Fin dal 2003 è stata dimostrata la capacità della cloroquina di esercitare un effetto antivirale diretto, che consiste nell'inibire alcuni passaggi della replicazione di virus quali *Flavivirus*, *Retrovirus*, *Coronavirus* (Savarino et al., 2003, *Lancet Infectious Diseases*). Ma un aspetto decisamente interessante

è rappresentato dall'azione immunomodulatrice. Sia la cloroquina che l'idrossicloroquina sono infatti in grado di inibire il rilascio di alcune sostanze, dette mediatori chimici (le interleukine, ed in particolare l'interleukina 6), che durante la malattia virale aggravano il quadro infiammatorio causando complicazioni spesso molto gravi. Entrambi i farmaci raggiungono facilmente tutti i distretti dell'organismo, incluso il polmone, dove sembra si concentrino. Purtroppo, non si tratta di farmaci scevri da effetti collaterali. Sono normalmente controindicati in pazienti affetti da gravi malattie a carico di fegato e reni e da disfunzioni cardiache.

Quali evidenze in corso di COVID-19?

Risultati preliminari riferiti a più di 100 pazienti cinesi con polmonite associata ad infezione da Covid-19 e trattati con cloroquina, suggeriscono che il farmaco è in grado di migliorare il decorso della malattia. Si tratta tuttavia di osservazioni che necessitano di ulteriori conferme.

In ultimo un accenno ad alcuni farmaci potenzialmente utilizzabili o che, al contrario, appaiono controindicati in pazienti affetti da COVID e di cui si è parlato e scritto molto recentemente. Ai primi, ovvero ai composti che sembrano dimostrare efficacia contro il *Coronavirus*, appartiene l'ivermectina.

IVERMECTINA

Di cosa si tratta?

L'ivermectina è un principio attivo ampiamente noto in Medicina Veterinaria contenuto in alcuni medicinali destinati al trattamento e al controllo di infestazioni da parassiti gastrointestinali, polmonari e da ectoparassiti (es. pidocchi, acari, ecc...) in diverse specie animali.

Come agisce?

Oltre alla nota azione contro endo- ed ectoparassiti, già da qualche anno sono comparsi studi che testimoniano come l'ivermectina sia in grado di inibire *in vitro* la replicazione di RNA e DNA virus con meccanismi piuttosto complessi che sostanzialmente consistono nell'inibizione di proteine che servono per la penetrazione del virus nel nucleo delle cellule ospiti e per la successiva moltiplicazione. Sulla base di queste premesse, qualche giorno fa è stato pubblicato un lavoro scientifico da parte di un gruppo di ricercatori australiani (Caly et al., *Antiviral Research*, 2020) che testimonia come l'ivermectina sia in grado di esercitare *in vitro* effetto antivirale anche contro il virus SARS-CoV-2 nelle prime 24-48 ore dopo il trattamento. Ne è quindi stato prospettato l'utilizzo nelle fasi iniziali delle infezioni da COVID-19 al fine di limitare la progressione della malattia.

Quali evidenze in corso di COVID-19?

Non sono ancora disponibili studi clinici mirati rispetto all'infezione da *Coronavirus*. Il farmaco è stato tuttavia oggetto di uno studio clinico di Fase III in pazienti affetti da Dengue, malattia virale sostenuta da *Flavivirus*, e si è rivelato sicuro sebbene non clinicamente efficace alla dose

somministrata. Alla luce dell'elevato profilo di sicurezza del farmaco e dell'ampia reperibilità sul mercato, occorrerebbe pertanto approfondirne l'utilizzo clinico in soggetti affetti da COVID-19.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Le ripetute segnalazioni, in particolare sui social media, riguardanti il possibile effetto negativo di alcuni FANS sul decorso della malattia da *Coronavirus* ha indotto l'EMA a precisare, con una comunicazione del 18/3/20, che non esistono al momento attuale evidenze scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'assunzione di alcuni FANS, quali ad esempio l'ibuprofene, ed il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19.

Di cosa si tratta?

I FANS sono una classe di farmaci ad azione antinfiammatoria, analgesica ed antipiretica che comprende numerose famiglie e molti principi attivi all'interno di ognuna di esse. Relativamente all'emergenza COVID-19 l'attenzione è stata focalizzata in modo particolare su ibuprofene e ketoprofene. In termini molto semplicistici la teoria alla base dell'azione negativa dei FANS è relativa all'aumento indotto da questi farmaci di un enzima che favorisce l'infezione delle cellule da parte del virus. Come già anticipato non esistono tuttavia sufficienti evidenze in merito. Piuttosto è bene sottolineare che il trattamento con FANS, alleviando alcuni sintomi influenzali, può certamente interferire con la diagnosi clinica della malattia, ad esempio nei soggetti in quarantena. L'attenzione dell'EMA rimane comunque alta nel condurre studi epidemiologici al fine di fornire adeguate evidenze sugli effetti dei FANS sulla prognosi della malattia da COVID-19 e nel comunicare eventuali nuove acquisizioni in merito.

E' chiaro che la prevenzione ed il trattamento nei confronti del COVID-19 rappresentano un argomento in continuo e rapido divenire. La speranza è quindi di poter aggiornare presto questo documento per poter auspicabilmente commentare sull'evidenza di strumenti efficaci e sicuri.