

L'INTERVENTO

**Silvio Garattini**

# Covid, prima di pensare agli antivirali è meglio avere fiducia nei vaccini

Efficacia da valutare tra incognita varianti ed effetti collaterali ma presto potrebbero arrivare farmaci simili agli antibiotici

SILVIO GARATTINI

I farmaci antivirali contro il virus SARS-Cov-2 sono prodotti che possono essere divisi in due categorie: anticorpi monoclonali e prodotti di sintesi chimica che interferiscono sulla riproduzione del virus.

Gli anticorpi monoclonali sono proteine iniettabili generalmente per via endovenosa ed utilizzabili prevalentemente in sede ospedaliera anche per via dei possibili effetti tossici. La loro efficacia era stata stabilita su diverse varianti virali ed in particolare sulla variante Delta, mentre hanno perso largamente il loro effetto antivirale nei confronti delle varianti Omicron. Pertanto non sono più utilizzabili a meno che non si tratti di una variante del virus sensibile.

Per la seconda categoria di farmaci occorre ricordarne alcune caratteristiche generali. Si tratta di prodotti che riducono la moltiplicazione virale solo se il trattamento inizia rapidamente dopo il contagio, comunque entro 5 giorni. Naturalmente non sostituiscono i vaccini perché il loro effetto non dura nel tempo. Occorre anche ricordare che l'impiego non va generalizzato, ma limitato a chi ha fattori di rischio dovuti a varie malattie, ad esempio tumori in trattamento chemioterapico, oppure condizioni come persone portatrici di trapianti d'organo o con deficienze immunitarie. Inoltre lo studio di questi prodotti è stato effettuato in tempi relativamente brevi ed in generale su piccoli gruppi di pazienti. Occorre infatti tener presente che lo studio di

questi prodotti sulla variante Omicron richiederebbe molte migliaia di pazienti perché questa variante è molto contagiosa e poco aggressiva. Ad esempio, se la sua pericolosità fosse del 2 per cento, per ogni mille persone avremmo 20 casi di grave malattia e mortalità. Quindi, se trattassimo tutti i contagiati, almeno 980 sarebbero trattati inutilmente perché senza sintomi o con sintomi minori. Uno spreco di risorse. Infine questi farmaci sono stati approvati in emergenza, in generale con manica larga dall'autorità regolatoria americana (Fda) e con più attenzione dall'ente europeo (Ema), ma in ogni caso in modo temporaneo ed a condizione di realizzare altri studi clinici anche per avere un'idea più precisa degli effetti tossici. Perciò questi farmaci non sono ancora ciò di cui abbiamo bisogno per integrare l'effetto dei vaccini. Sarebbero necessari prodotti che agiscono non in senso preventivo, ma che si possano utilizzare quando la malattia è in atto. Prodotti cioè simili agli antibiotici per i batteri, che sono efficaci anche quando l'agente infettivo ha già dato inizio ad esempio ad una polmonite, cistite, meningite o altre malattie. Poiché molti laboratori stanno lavorando su questi prodotti è probabile che siano disponibili fra non molto.

Detto questo, possiamo entrare un po' più direttamente nelle caratteristiche dei tre farmaci attualmente o presto disponibili anche in Italia. Il primo farmaco disponibile risponde al nome di Remdesivir, atti-

vo per via endovenosa, sviluppato nel 2017 per il trattamento compassionevole del virus Ebola che agisce sul Rna virale non direttamente ma attraverso un metabolita che si forma nell'organismo. Ciò rappresenta una fonte di grande variabilità perché la formazione del metabolita può essere molto differente da persona a persona. Una revisione sistematica della letteratura scientifica che raccoglie tutti gli studi disponibili, comparsa nell'aprile di quest'anno, non mostra risultati statisticamente significativi rispetto al gruppo dei controlli per quanto riguarda mortalità o utilizzo di ventilazione anche extracorporea con ossigeno. Le conclusioni della ricerca dicono: «L'uso del Remdesivir nei pazienti con moderato o grave Covid-19 non ha un impatto significativo su parametri clinicamente importanti». Nel tentativo di poter utilizzare Remdesivir sono state effettuate alcune ricerche in associazione con corticosteroidi che per loro conto mostrano un effetto positivo di circa il 30 per cento. Uno studio effettuato solo su 388 pazienti non ha mostrato differenze di mortalità rispetto alla terapia cortisonica. Un altro studio che includeva 132 pazienti avrebbe indicato che la percentuale delle intubazioni per carenza di ossigeno era minore nel trattamento



Peso: 64%

combinato con desametazone, ma gli stessi autori ritengono che si debbano fare altri studi con più pazienti, confrontando i risultati dell'associazione con quella dei singoli componenti. Anche questo studio non mostra un effetto sulla mortalità, nel senso che il Remdesivir non migliora l'effetto del desametazone. Un'altra associazione riguarda Remdesivir più Baricitinib, ma si tratta per ora di uno studio condotto solo su 50 soggetti. In definitiva è difficile identificare ragioni per un impiego del Remdesivir nei pazienti con moderato o grave Covid-19, mentre rimane aperta la possibilità di sviluppare altre ricerche.

Il secondo farmaco porta il nome di Molnupiravir. È un prodotto che ha il vantaggio di

poter essere somministrato per via orale e che agisce intrufolandosi nel Rna impedendo la crescita del virus. Analogamente, nelle ricerche cliniche il Molnupiravir inibisce la crescita del virus anche se mancano studi clinici controllati con adeguata numerosità. Fda ha approvato Molnupiravir, ma successivi studi mettono in dubbio l'efficacia del farmaco perché sono stati osservati effetti mutageni nell'uomo. Inoltre, l'effetto positivo del Molnupiravir su ospedalizzazione e mortalità nel breve termine tende ad invertirsi in tempi più lunghi. Difficile pensare che possa avere un valore terapeutico, anche perché sono stati osservati gravi effetti collaterali. Uno studio attualmente in corso con il nome di Panoramica

già reclutato oltre 22mila pazienti affetti prevalentemente dalla variante Omicron. Si attendono i risultati. Per ora non esistono ragioni per usare questo farmaco fino a che non saranno disponibili risultati scientificamente attendibili.

Il terzo farmaco si chiama Nirmatrelvir (commercializzato come Paxlovid), viene somministrato per via orale ed agisce su di una proteasi essenziale per la replicazione virale. Nirmatrelvir è associato con Ritonavir, un altro antivirale che in questo caso ha solo la funzione di bloccare il metabolismo per prolungarne la durata d'azione. Un primo studio riguarda 1.120 pazienti non vaccinati ad alto rischio di malattia. L'effetto sulla progressione della malattia è stato ritenuto dell'89

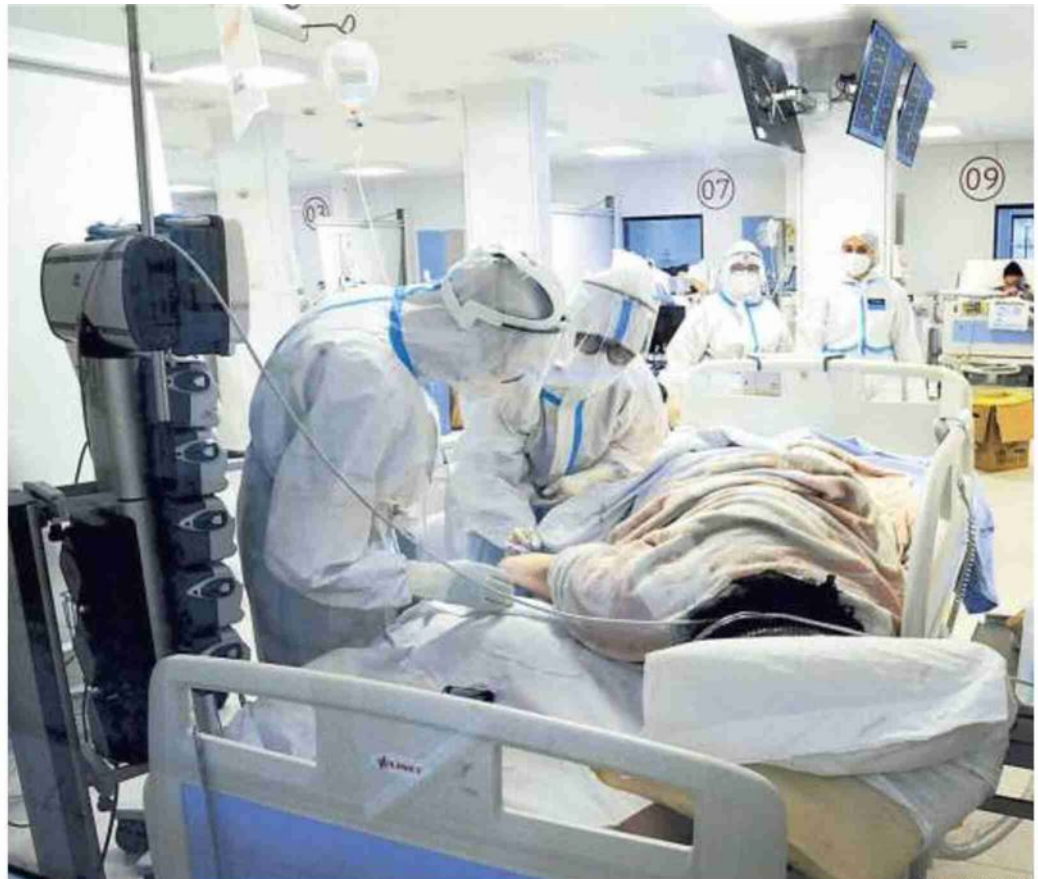
per cento se il trattamento avveniva entro 3-5 giorni dalla diagnosi. Ma i casi nei controlli erano molto piccoli. Gli effetti collaterali comprendono diarrea, vomito, ipertensione e mal di testa. Sono possibili interazioni con altri farmaci. Inoltre il periodo dello studio non riguardava la presenza di Omicron.

Per ora dunque, pur ricordando che di fronte a studi in corso si possono avere nuovi dati in grado di cambiare queste conclusioni, è meglio aver fiducia nei vaccini, prima di pensare ad altre soluzioni. —



#### Scienziato

Silvio Garattini, 93 anni, farmacologo, fondatore e presidente dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano



IMAGO ECONOMICA

Tornano ad aumentare i ricoveri Covid: 8.735 (+80) nei reparti ordinari, 363 (+7) nelle terapie intensive



Peso:64%