

## FARMACI ANTI COVID: LEFFICACIA È ANCHE NEL TIMING



Abbonati  
alla rivista

Archivio  
arretrati

CHI SIAMO | CONTATTI | SHOP | LAVORA CON NOI | LOGIN | REGISTRATI | VIDEO | FOTO

HOME | ABOUTPHARMA | PUBLISHING | FORMAZIONE E EVENTI | HTA | ABOUTJOB | CORSO DI MARKET ACCESS | DIGITAL AWARDS

# ABOUTPHARMA ONLINE

SANITÀ E POLITICA | LEGAL & REGULATORY | REGIONI | PERSONE E PROFESSIONI | AZIENDE | **MEDICINA SCIENZA E RICERCA**

Medicina scienza e ricerca

## Farmaci anti Covid: L'efficacia è anche nel timing

Tra speranze e promesse mancate (per ora) si allunga l'elenco dei medicinali approvati e in sperimentazione contro Sars-CoV-2. Eccoli in rassegna. Dal numero 186 del magazine

di Angelica Giambelluca



15 Marzo 2021



Nella lotta contro il coronavirus la scienza si sta dando da fare per trovare, al momento con scarso successo, trattamenti che siano in grado di bloccare l'insorgenza dell'infezione, abbassare la carica virale o modulare la tempesta di citochine causata dalla tremenda infiammazione che provoca il Sars-CoV-2.

I dodici mesi appena passati hanno visto diverse terapie salire e scendere dal palcoscenico dei trattamenti più promettenti: idrossiclorochina, lopinavir e ritonavir non hanno dato risultati, remdesivir divide i ricercatori, tocilizumab ultimamente pare aver dato ottimi riscontri in termini di riduzione di mortalità. I due farmaci su cui ci sono pochi dubbi sono il desametasone e l'eparina, ma per il resto si naviga un po' a vista, compresi gli anticorpi monoclonali, autorizzati in via emergenziale da Aifa senza importanti evidenze scientifiche a supporto.

“La cosa più semplice da fare per contrastare l'epidemia – sottolinea la farmacologa Annalisa Capuano, esperta della [Società Italiana di Farmacologia](#) e docente all'Università della Campania Luigi Vanvitelli – è stato riposizionare farmaci già presenti nella pratica clinica. È stata proprio la conoscenza del virus che ha permesso, soprattutto in una seconda fase, di intervenire con trattamenti farmacologici che avessero un razionale più forte”. Facciamo un passo indietro: l'infezione da Sars-CoV-2 si distingue in due momenti principali, la replica virale e la tempesta citochinica. Capire quali farmaci usare a seconda delle fasi è la vera sfida.

RUBRICHE DIGITALI



EVENTI E FORMAZIONE



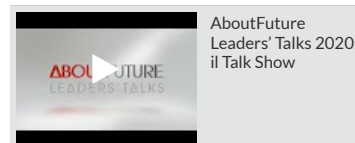
FOLLOW US



Nuove professioni nell'healthcare



VIDEO



AboutPharma Digital Awards 2019 – il video report

## FARMACI ANTI COVID: LEFFICACIA È ANCHE NEL TIMING

Elenco dei farmaci impegnati contro Covid-19

Farmaco/ Trattamento	Che cos'è	Indicazione principale	Riposizionamento per Covid-19	Autorizzazione Aifa
Anakinra	Antagonista del recettore dell'interleuchina 1	Artrite reumatoide Gravi patologie infiammatorie	Neutralizza l'interleuchina 1, molecola infiammatoria prodotta dal sistema immunitario in risposta a infezioni virali	Solo per sperimentazioni
Anticorpi monoclonali	Anticorpi prodotti in laboratorio per legarsi ad antigene specifico	si utilizzano in campo: oncologico, gastroenterologico, dermatologico, cardiovascolare	Creati ad hoc per legarsi alla proteina spike del Sars-Cov-2	Si in via temporanea
Bancitimb	Inibitore della chinasi Janus	Artrite reumatoide severa	In associazione a Remdesivir, in pazienti che hanno intolleranze ai corticosteroidi	No
Colchicina	Antinfiammatorio (Fans)	Gotta	Per prevenire o limitare la tempesta citochinica	No
Desametasone	Corticosteroide	Antinfiammatorio Immunosoppressore	Per modulare la risposta immunitaria e l'infiammazione	Sì
Eparina	Anticoagulante	Prevenzione dei fenomeni tromboembolici	Prevenzione rischio trombotico pazienti Covid-19	Sì
Idrossiclorochina	Antinfiammatorio immunomodulante	Artrite reumatoide	Effetto antivirale	Solo per sperimentazioni
Immunoglobuline	Anticorpi di un soggetto sano	Sepsi, meningite	Per rafforzare il sistema immunitario	Solo per sperimentazioni
Lopinavir/ Ritonavir	Inibitore delle proteasi boosterato con ritonavir	Hiv	Effetto antivirale	Solo per sperimentazioni
Plasma iperimmune	Anticorpi di soggetti convalescenti Covid 19	Trattamento per Covid-19	Per rafforzare risposta anticorpale prima che si sviluppi l'infezione	Per uso compassionevole Sperimentazione in corso
Raloxifene	Modulatore selettivo dei recettori estrogenici	Prevenzione e trattamento osteoporosi nelle donne dopo menopausa	Inibire la replicazione virale in pazienti paucisintomatici	Sperimentazione in corso
Remdesivir	Antivirale	Virus Ebola	Antivirale	Sì
Tocilizumab	Inibitore interleuchina 6	Artrite reumatoide Sindrome da rilascio di citochine	Per modulare la tempesta di citochine	Solo in sperimentazioni

La prima fase è dominata dalla replica virale e dalla contagiosità, anche se il soggetto può essere sintomatico o paucisintomatico. In alcuni casi il quadro dei sintomi peggiora fino a far insorgere una polmonite interstiziale. A quel punto però la carica virale si è molto ridotta (a parte il caso degli immunodepressi) e inizia la seconda fase, la ormai tristemente nota "tempesta di citochine", una risposta immunoinfiammatoria che può essere molto severa. I farmaci che si stanno studiando intervengono in una delle due fasi e la tempistica è fondamentale: usare un antivirale nella seconda fase non serve a nulla, così come impiegare un inibitore di interleuchina 6 all'inizio della malattia. Ma questo lo sappiamo adesso, dopo mesi di studi. Il setting di pazienti, il momento in cui si somministrano i farmaci e l'eventuale presenza di altri medicinali che si assumono sempre per Covid-19 sembrano avere un peso notevole nel capire se una terapia funziona. Oltre all'impostazione stessa dello studio: le prime sperimentazioni sono state fatte spesso in aperto, senza gruppi di controllo, perché non c'era tempo. Ora i trial si strutturano in modo più completo (randomizzati, controllati e, quando possibile, in cieco) e per questo i risultati sono più robusti.

I due trial internazionali che hanno valutato l'efficacia dei principali trattamenti sono Solidarity, portato avanti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e lo studio Recovery, promosso dall'Università di Oxford e dal Nih (National Institute for Health Research). Solidarity è uno studio clinico internazionale che ha arruolato circa 12 mila pazienti in oltre 30 paesi e ha valutato l'azione di remdesivir, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir e l'interferone, su tre outcome principali: mortalità, necessità di ventilazione assistita e durata dell'ospedalizzazione. Secondo i risultati, questi farmaci non hanno avuto effetti significativi.

Il Recovery trial ha testato il desametasone, il tocilizumab, l'azitromicina (un antibiotico) e sta portando avanti studi su plasma iperimmune, colchicina, baccitimb e il cocktail di anticorpi monoclonali Reg-Cov2. Il Recovery già la scorsa estate aveva confermato l'efficacia dell'impiego di desametasone nella riduzione della mortalità dei pazienti con Covid-19. Nelle scorse settimane è uscito un nuovo studio, per il momento preliminare, in cui si afferma l'efficacia di tocilizumab nella riduzione della mortalità, soprattutto quando in associazione a desametasone.

### Una storia lunga dodici mesi

Facciamo una breve carrellata dei farmaci più impiegati, spiegando per cosa si usano normalmente, perché sono stati usati per Covid-19 e se si stanno sperimentando per altri trattamenti.

#### Remdesivir

È un antivirale, già sperimentato per il virus Ebola, ma senza grandi risultati. A oggi è l'unico antivirale approvato dall'Aifa per Covid-19. Può essere somministrato solo in



AboutPharma  
Digital Awards 2019  
- il video completo

#### MEDICINA SCIENZA E RICERCA

Farmaci anti Covid: L'efficacia è anche nel timing  
Farmaci per trattare Covid a casa: partnership tra medici di famiglia e infettivologi  
Oncologia, così evolve la medicina di precisione

## FARMACI ANTI COVID: LEFFICACIA È ANCHE NEL TIMING

ospedale, sopra i 12 anni, in soggetti con polmonite bilaterale interstiziale e per i quali vi è necessità di un'ossigenoterapia supplementare. E, soprattutto, che non presentino sintomi da più di 10 giorni. "Darlo dopo dieci giorni non apporta benefici - spiega Alberto Enrico Maraolo, infettivologo e dirigente medico dell'Azienda Ospedaliera Dei Colli-Cotugno di Napoli - perché remdesivir agisce quando la carica virale è alta (all'inizio) ed è inutile per contrastare la risposta infiammatoria che subentra successivamente".

Su questo farmaco la comunità scientifica è abbastanza divisa: "Per l'Oms non funziona, ma negli Stati Uniti - prosegue Maraolo - il farmaco continua a essere sostenuto". Remdesivir sembra avere effetti positivi in termini di riduzione dell'ospedalizzazione. In parole semplici: chi è destinato a guarire, guarisce prima. "Questo farmaco forse non impatta sulla mortalità - afferma Maraolo - perché lo usiamo all'ultimo momento utile, quando ormai la carica virale sta scemando. La sfida è trovare un antivirale da somministrare per via orale a tutti appena insorgono i sintomi o anche agli asintomatici che ancora non sanno di essere positivi, ma hanno avuto un contatto diretto con un soggetto a rischio".

### Tocilizumab

È un inibitore dell'interleuchina 6, una delle citochine più importanti del pattern dell'infiammazione che si sviluppa nella seconda fase della malattia. Già usato per l'artrite reumatoide e per la sindrome da rilascio citochinico che si può verificare con le terapie a base di cellule Car-T, utili per combattere certi tipi di tumori del sangue.

"Aifa ha autorizzato diversi studi su questa molecola - sottolinea Capuano - ma quello che è emerso, ad oggi, è che non ha alcuna efficacia, né nelle fasi precoci né nelle fasi avanzate. Evidentemente, i risultati ad interim non sono soddisfacenti". A oggi tocilizumab, in Italia, si può usare solo all'interno di sperimentazioni cliniche.

Lo studio Recovery ha pubblicato risultati preliminari molto interessanti, ma devono ancora essere revisionati fra pari. "I risultati contraddittori dei primi studi su questo farmaco -

ricorda Maraolo - erano dovuti al fatto che si somministrava troppo presto o in forme non gravi. Ma una terapia che fa da immunosoppressore come questa può determinare effetti paradossi se assunta troppo presto: c'è il rischio di infezioni batteriche e fungine secondarie e darla quando c'è ancora replica virale potrebbe aumentare il tempo della clearance del virus".

Recentemente, tocilizumab insieme ad anakinra (inibitore della interleuchina 1) sono stati al centro di uno studio promosso dall'Istituto Mario Negri di Milano che li ha impiegati con successo per uso compassionevole, in condizioni catastrofiche di epilessia nei bambini e nei giovani adulti con la sindrome di Fires.

### Anakinra

Ha lo stesso rationale del tocilizumab, ma agisce sull'interleuchina 1 ed è normalmente usato per trattare l'artrite reumatoide. Al momento sono stati pubblicati alcuni studi, ma i dati non sono molto robusti, pertanto non c'è un'indicazione specifica a usare questo farmaco. Non si può somministrare al di fuori di sperimentazioni approvate. Al di là di Covid, Anakinra si sta studiando anche per trattare la sindrome di Kawasaki e la pericardite recidivante (PR), colchicina-resistente e corticosteroide-dipendente.

### Baracitimb

È un inibitore della chinasi Janus impiegato nell'artrite reumatoide severa. È autorizzato negli Stati Uniti per Covid-19, in associazione a remdesivir, in pazienti che hanno intolleranze ai corticosteroidi, come il desametasone. Non ha effetto sulla mortalità, ma

#### L'eterna storia del tocilizumab

Il percorso di tocilizumab merita un capitolo a parte nella vicenda dei farmaci in sperimentazione contro Covid-19. Balzato subito in testa tra i farmaci da usare fin dalle prime settimane della pandemia, il suo impiego è stato un continuo saliscendi tra studi che ne esaltavano i benefici e altri che non ne evidenziavano l'utilità. Un po' lodato e un po' bistrattato, forse oggi, con il recente studio di Recovery (ancora in fase di preprint mentre scriviamo) questo anticorpo monoclonale è ritornato a far sperare.

Come ci racconta Anna Maria Porrini, Country Medical Director di Roche Italia.

"La storia di tocilizumab è davvero particolare - esordisce - fu utilizzato a inizio pandemia in Cina e successivamente in Italia su pochi casi con risultati interessanti, perché l'idea di fondo era che, se aveva un effetto terapeutico per la sindrome da rilascio di citochine (tempesta citochinica) severa come quella indotta dalla terapia Car-T, allora poteva forse aiutare a modulare la risposta infiammatoria nella polmonite in corso di Covid-19". In uno dei primi studi pubblicati dalla Fondazione Pascale di Napoli è emersa una

riduzione significativa della mortalità a 30 giorni rispetto alla mortalità attesa in quel periodo per l'infezione da Sars-CoV2. Nello studio non vi era un braccio di controllo attivo come nei trial tradizionali. A quello studio ne seguirono numerosi altri in Cina, in Italia e anche in altre nazioni. Oltre a quello della Fondazione Pascale, Aifa supportò anche un altro trial promosso dall'Ausl-Ircss di Reggio Emilia, ma questa volta i risultati non furono significativi. Contestualmente vennero attivate anche altre ricerche promosse da Roche, come gli studi Covacta e Empacta.

Da cosa dipendono questi risultati così discordanti?

"Potrebbero dipendere da molte variabili, come ad esempio i diversi setting di pazienti a cui si è somministrato il farmaco durante le varie sperimentazioni - chiarisce Porrini - inoltre, molti pazienti sono stati trattati con più di un farmaco e questo aggiunge complessità nella valutazione".

Roche sta portando avanti anche un altro studio per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'associazione tocilizumab e remdesivir in pazienti con polmonite severa in corso di Covid-19.

## FARMACI ANTI COVID: LEFFICACIA È ANCHE NEL TIMING

sull'ospedalizzazione. Ema non l'ha ancora approvato per mancanza di dati. Lo ha invece recentemente autorizzato per la dermatite atopica da moderata a severa.

### Desametasone

I cortisonici sono utilizzati come antinfiammatori e immunodepressori, ad esempio per evitare il rigetto di trapianto d'organi, nelle patologie infiammatorie croniche e nelle patologie autoimmuni. Diversi studi, come il Recovery, hanno confermato l'efficacia di questo farmaco per la riduzione della mortalità. Funziona così bene che ormai si dà anche per i pazienti a domicilio, forse con un po' troppa disinvoltura. "Se somministrato troppo presto - chiarisce la farmacologa - potrebbe addirittura essere nocivo. L'organismo contagiato risponde infatti con alcune citochine che vanno a inibire la contaminazione virale. Se in quel momento si assume cortisone, si abbassano le difese immunitarie e il virus ha libertà di propagarsi".

### Idrossiclorochina

È un farmaco antinfiammatorio immunomodulante che si utilizza nell'artrite reumatoide. Già da inizio pandemia si è capito che non sortisce alcun tipo di effetto benefico. È stato utilizzato anche come profilassi, e proprio in tal senso sono in corso degli studi che non sono ancora terminati, sulle indicazioni di Fda e di Ema. Non è un farmaco di facile gestione, perché in concomitanza con altri farmaci può dare grosse controindicazioni, quali aritmie anche fatali.

### Anticorpi monoclonali

Si utilizzano in campo oncologico, gastroenterologico, dermatologico e cardiovascolare. È la prima volta che si provano a usare per infezioni virali. L'Aifa ha approvato l'utilizzo emergenziale degli anticorpi di Roche e Lilly nel trattamento della Covid-19. In Ema è in atto la rolling review. Non ci sono ancora robuste prove scientifiche a sostegno dell'efficacia di questi farmaci per trattare l'infezione da Sars-Cov-2. Al momento si possono somministrare a pazienti positivi al coronavirus, maggiori di 12 anni, non ospedalizzati, non in ossigenoterapia, con sintomi lievi/moderati da non oltre 10 giorni e in presenza di almeno un fattore di rischio o due se il paziente ha più di 65 anni (obesità, malattia renale cronica, diabete non controllato, immunodeficienza primitiva o secondaria). Quindi non tutti i soggetti possono prenderli. Le Regioni sono state delegate alla gestione della somministrazione, che però non è una procedura facile, trattandosi di un'unica infusione di 60 minuti. Sono farmaci costruiti per intercettare una proteina specifica del virus: che succede se il virus muta? Il meccanismo "chiave-serratura" su cui si costruisce l'anticorpo monoclonale potrebbe non funzionare più se la serratura (il virus) cambia, perché i monoclonali sono costruiti per intercettare una proteina che nelle varianti potrebbe essere cambiata.

### Plasma iperimmune

Si tratta del plasma di soggetti convalescenti in seguito all'infezione da Covid-19 e che presentano quindi un cocktail di anticorpi che potrebbe aiutare e rafforzare il sistema immunitario dei pazienti infettati. A differenza del monoclonale, il plasma presenta una varietà tale di anticorpi che può renderlo efficace anche per le varianti. Tra gli aspetti negativi c'è il fatto che ogni paziente riceve un tipo di plasma diverso, perché arriva da persone diverse. Non è fatto con lo stampino, per intenderci. Il plasma è stato spesso dato in modo compassionevole in pazienti già gravi, in cui quindi la replica virale era già diminuita. E invece andrebbe somministrato all'inizio, prima che si sviluppi una risposta anticorpale. Fanno eccezione gli immunodepressi in cui non si formano anticorpi spontaneamente e hanno una replica virale costante: in questo caso il plasma può essere dato anche in una fase successiva. In Italia l'Istituto superiore di Sanità sta conducendo lo studio "Tsunami" sul plasma iperimmune, ma i dati ancora non sono stati pubblicati.

### Eparina

Si tratta di un agente anticoagulante che previene fenomeni tromboembolici. Insieme al desametasone, questo è uno dei pochi farmaci che funziona per il trattamento contro Covid-19. L'eparina si può utilizzare, fin da subito, anche a livello domiciliare, nei pazienti che abbiano però dei fattori di rischio cardiovascolari tromboembolici (ipercoagulabilità, allettamento). Si può usare come profilassi a bassi dosaggi oppure nel trattamento a dosaggi più alti, perché il paziente presenta già sintomi gravi che possono portare alla necessità di ventilazione meccanica.

### Raloxifene

## FARMACI ANTI COVID: LEFFICACIA È ANCHE NEL TIMING

Lo scorso ottobre Aifa ha approvato uno studio clinico sull'impiego del farmaco (già registrato e usato per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in menopausa) per inibire la replicazione del virus. La ricerca è promossa dal consorzio pubblico-privato Exscalate4Cov, di cui è capofila Dompé Farmaceutici. Lo studio coinvolge l'Irccs Lazzaro Spallanzani di Roma e l'Irccs Humanitas di Milano.

### Colchicina

Si tratta di un antiinfiammatorio (Fans) che ha avuto una grande eco mediatica, ma che per il momento non ha fornito risultati robusti di efficacia. Lo studio principale (Colcorona) ha mostrato che i miglioramenti riscontrati non sono correlabili in modo certo all'impiego del farmaco. Questi sono i farmaci principali, ma mentre scriviamo si stanno portando avanti centinaia di sperimentazioni su questi e altri medicinali non ancora testati per Covid-19. Qualche settimana fa si è annunciato uno studio israeliano sull'impiego di Exo Cd24 che sembra molto interessante, ma siamo allo studio in fase 1, su 30 pazienti, per cui è meglio conservare l'entusiasmo per quando avremo risultati positivi in fasi più avanzate. La [Società Italiana di Farmacologia](#), tra l'altro, sta pubblicando un articolo sul [British Journal of Pharmacology](#) sull'update di quello che c'è a disposizione ad oggi come trattamento farmacologico e ne parlerà al congresso che si terrà dal 9 al 13 Marzo.

### Trattamento a domicilio

I farmaci da poter usare a casa non sono molti. E a leggere il comunicato di Aifa c'è poco da sperare: non esistono trattamenti efficaci da poter fare a domicilio. Comunque, qualcosa si può usare. Paracetamolo o Fans in caso di febbre e dolori articolari o muscolari. Con i corticosteroidi già si iniziano a mettere le mani avanti. Si possono consigliare in quei pazienti il cui quadro clinico non migliora entro le 72 ore, se in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia. È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie croniche (come il diabete) l'utilizzo del cortisone non è di facile gestione e può determinare importanti eventi avversi. Eparine: se il paziente ha un'infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità. Antibiotici: non servono per le infezioni virali. Se però si sospetta un'infezione secondaria batterica allora si possono somministrare ma sempre con cautela. Se non c'è infezione batterica non servono e in associazione con idrossiclorochina possono essere addirittura nocivi.

TAGS: [Covid-19](#) - [Farmaci Anti-Covid19](#)

SHARE: [Tweet](#) [Share](#) [Like](#) [Share](#) Sign Up to see what your friends like

TI POTREBBE INTERESSARE ANCHE...



Consumo farmaci in Italia con Covid-19: aumentano eparina, azitromicina e ansiolitici



Brevetti Covid-19, l'ostruzionismo nella Wto dei Paesi ricchi affossa le richieste di moratoria



Parere favorevole di Ema al vaccino di Johnson&Johnson



Covid-19, da Aifa stop all'utilizzo di un lotto del vaccino di AstraZeneca



ABOUTPHARMA PUBLISHING | FORMAZIONE | HTA ABOUTJOB

HPS Srl PIVA 07106000966

CONTATTI | CHI SIAMO | PRIVACY POLICY | CODICE ETICO | POLITICA QUALITÀ | CERTIFICAZIONE ISO 9001:2015

[Apri il link](#)

FARMACI ANTI COVID: LEFFICACIA È ANCHE NEL TIMING

---

Ritaglio ad uso esclusivo del destinatario