

14. Novembre

I nuovi scenari degli antivirali orali : ottimismo, precauzioni e molta prudenza

Parte seconda prima: inibitori virali della RNA polimerasi

*Prudente. Chi crede al dieci per cento di ciò che sente,
a un quarto di ciò che legge e alla metà di ciò che vede.
Ambrose Bierce*

Il macchinario molecolare, **l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp)** è un enzima chiave responsabile della replicazione dell'RNA virale nelle cellule ospiti. La conservazione dell'alta sequenza dell'enzima tra i diversi CoV incoraggia i ricercatori a mirare alla RdRp sviluppando le nuove molecole di farmaco o riposizionando le molecole di farmaco. Gli analoghi nucleotidici attualmente utilizzati potrebbero fornire la via di ricerca più promettente verso l'interruzione del ciclo di replicazione virale. Tuttavia, l'attività esonucleasica di **NSP14** ha limitato l'applicazione di analoghi nucleotidici e l'inattivazione del meccanismo di lettura delle bozze di **NSP14** ha dimostrato di migliorare l'efficacia dei farmaci nel trattamento delle infezioni da CoV. L'attuale revisione si concentra principalmente su tre farmaci: **Remdesivir**, **Favipiravir** e Ribavirina

Remdesivir è un analogo nucleotidico dell'adenosina, originariamente sviluppato per il trattamento delle infezioni da virus Ebola e Marburg. Tuttavia, non è stato approvato dalla FDA per alcuna condizione medica. È un profarmaco monofosfato che viene metabolizzato nei tessuti in una forma attiva C-adenosina nucleotide trifosfato.

La forma attiva del farmaco inibisce la RNA polimerasi RNA-dipendente virale che impedisce la replicazione virale nelle cellule ospiti. Il farmaco ha dimostrato la sua attività in numerosi studi su animali in vitro e in vivo contro filoviridae (Ebola), paramyxoviridae (Nipah) e coronaviridae (MERS-CoV, SARS-CoV-1 e 2) .

Gli studi hanno rivelato che l'attività di correzione di bozze NSP14 intatta del virus, responsabile della resistenza verso l'analogo nucleotidico, può essere superata dalla somministrazione di **Remdesivir**.

In un altro studio, è stato dimostrato che la somministrazione di **Remdesivir** e la combinazione di interferone ha avuto un effetto migliore rispetto a LPV/r e interferone β sia in vitro che in un modello murino di MERS-CoV .La somministrazione endovenosa di **Remdesivir** ha migliorato le condizioni cliniche dei pazienti COVID-19 .

In un altro recente studio clinico, i pazienti COVID-19, sottoposti a uso compassionevole di **Remdesivir**, hanno mostrato un miglioramento clinico in 36 (68%) su 53 pazienti.

Ma lo studio non era uno studio controllato e quindi sono stati necessari ulteriori studi randomizzati e controllati con placebo per trarre conclusioni concrete sulla sua efficacia.

L'effetto soppressivo di Remdesivir ma non l'eradicazione di SARS-CoV 2 nei pazienti immunocompromessi è stato documentato anche in uno studio recente, suggerendo così la necessità di sviluppare nuove terapie per migliorare l'esito dell'effetto a lungo termine nei pazienti immunocompromessi. Gli studi clinici in corso sono stati condotti con una dose di **200 mg** seguita da **100 mg** per via endovenosa (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show>), che ha dimostrato anche la sua farmacocinetica lineare tra **3 e 225 mg**, senza alcuna evidenza di tossicità epatica e renale. I pazienti con COVID-19 hanno riferito di avere disturbi gastrointestinali e livelli elevati di aminotransferasi dopo la somministrazione della terapia con **Remdesivir** per 1-5 giorni.

Tuttavia, i risultati clinici non hanno confermato se l'effetto avverso è dovuto alla somministrazione di farmaci o all'infezione da SARS-CoV-2. I dati attuali sul profilo degli effetti avversi di Remdesivir sono scarsi e richiedono ulteriori studi clinici.

Favipiravir

Favipiravir è un farmaco autorizzato in Giappone per il trattamento dell'influenza, che può essere considerato un potenziale agente per il trattamento delle infezioni virali RNA-dipendenti. È un profarmaco antivirale a nucleotide purinico che inibisce selettivamente la RdRp metabolizzando in una forma attiva favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfato e induce anche mutagenesi virale letale, rendendolo un farmaco virucida. Ha mostrato l'inibizione enzimatica RdRp del virus dell'influenza a basse concentrazioni (IC₅₀ di 0,022 µg/mL), mentre non influenza le DNA polimerasi umane anche a una concentrazione maggiore di 100 µg/mL. Favipiravir ha mostrato un ampio spettro di attività antivirale contro i virus a RNA.

Inoltre, un recente studio ha dimostrato che **Favipiravir** ha inibito l'infezione da SARS-CoV-2 nelle cellule Vero E6 con EC₅₀ di 61,88 µmol/L.

Dati clinici recenti da uno studio clinico controllato in aperto di Favipiravir hanno mostrato una migliore risposta terapeutica nella progressione della malattia e nella clearance virale dai pazienti infetti da SARS-CoV-2.

Un recente studio clinico multicentrico prospettico, randomizzato, controllato, in aperto ha rivelato che la somministrazione di **Favipiravir** (1600 mg due volte al giorno il primo giorno e continuata con 600 mg due volte al giorno per altri 9 giorni) non ha portato a un miglioramento significativo rispetto ad Arbidol (200 mg tre volte al giorno per 10 giorni), mentre ha migliorato la latenza per alleviare i sintomi clinici come piressia e tosse. Nello stesso studio, è stato osservato che il gruppo di trattamento con **Favipiravir** presentava livelli elevati di acido urico sierico, ALT/AST e sintomi psichiatrici. Uno dei recenti studi di casi clinici ha suggerito anche l'uso di **Favipiravir** per pazienti gravi e critici al fine di ridurre la progressione della polmonite e della tempesta di citochine.

Favipiravir ha anche dimostrato **una rapida risposta** antivirale nei pazienti infetti da SARS-CoV-2 nello studio in fase pilota dello studio clinico di fase II/III e ha consentito **la clearance virale** entro 4 giorni nel **62,5%** dei pazienti.

Recenti evidenze cliniche suggeriscono la relativa sicurezza e tollerabilità a breve termine per quanto riguarda gli eventi avversi totali, tranne per il fatto che alcuni eventi avversi come eventi avversi gastrointestinali meno gravi e aumento dei livelli di acido urico nel sangue rimangono un problema di sicurezza. Man mano che la pandemia si diffonde in tutto il mondo, questo farmaco ha ricevuto l'approvazione per l'uso di emergenza in diversi paesi come Italia, Giappone, Russia, Arabia Saudita e India, ecc.

I dati attuali non sono sufficienti per raccomandare il **Favipiravir** per il trattamento di COVID-19 e sono in corso diversi studi clinici nel tentativo di confermarne il significato clinico. Tuttavia, i problemi di sicurezza come la **teratogenicità e il prolungamento dell'intervallo QT** non sono stati ancora adeguatamente studiati. Pertanto, sono necessarie ulteriori prove sull'effetto a lungo termine del trattamento per l'uso sicuro ed efficace del farmaco nell'attuale situazione di pandemia.