

6. Febbraio

## Molnupiravir, ci risiamo. Molto rumore per nulla?

*Il pericolo non viene da quello che non conosciamo,  
ma da quello che crediamo sia vero e invece non lo è.*  
Mark Twain

A chi legge:

Da due anni seguo assiduamente l'evoluzione dei farmaci antivirali Covid-19. ed in particolare la storia del **Molnupiravir** e del **Paxlovid**.

**3. Ottobre.21**

Per soli 700 dollari riduce il rischio di ospedalizzazione e di morire di COVID-19

**4. Novembre.21**

Molnupiravir generando mutazioni, riduce del 50% il rischio di ospedalizzazione e morte ma suscita ipotetiche paure

**10. Novembre.21**

Il Paxlovid generando mutazioni, riduce del 50% il rischio di ospedalizzazione e morte ma suscita ipotetiche paure

**13. Novembre.21**

I nuovi scenari degli antivirali orali : ottimismo, precauzioni e molta prudenza Parte prima: gli inibitori delle proteasi

**14. Novembre.21**

I nuovi scenari degli antivirali orali : ottimismo, precauzioni e molta prudenza Parte seconda prima: inibitori virali della RNA polimerasi

**25. Gennaio.22**

Molnupiravir: finalmente dei dati "rassicuranti"

**7. Febbraio.22**

Molnupiravir una potenziale roulette russa?

**3 Agosto.22**

Considerazioni di un medico malato di Covid Pierpaolo Brovedani

**26 agosto.22**

Paxlovid ed io: l'esperienza di Passero Gastone

Può essere utile riverderli prima di leggere il report di oggi

Autorizzato nel Regno Unito e negli Stati Uniti alla fine del 2021, **Molnupiravir** è stato il primo antivirale orale approvato ovunque per combattere il COVID-19. Da allora è stato autorizzato in dozzine di altri paesi. Nel 2022, Merck ha stimato le vendite globali del composto a oltre 5 miliardi di dollari. Sebbene sia ben al di sotto dei 18,9 miliardi di dollari di vendite del 2022 per **Paxlovid**, un altro antivirale SARS-CoV-2 orale, il **Molnupiravir** rimane ampiamente popolare in alcuni paesi.

Si è lentamente affermata la convinzione che l'accoppiata **Molnupiravir e Paxlovid** fossero due rassicuranti armi strategiche anti COVID. Tuttavia negli ultimi mesi alcuni **preprint** stanno ipotizzando che il **Molnupiravir**, progettato per uccidere il virus inducendo mutazioni nel genoma virale potrebbe determinare la comparsa di **nuove varianti** di SARS-CoV-2, suscitando preoccupazioni sul fatto che potrebbe prolungare e persino rinvigorire la pandemia come sospettato in un'indagine sui genomi virali riportata in un recente preprint che il trattamento con il farmaco genera **nuovi virus** che non solo rimangono **vitali**, ma si **diffondono**.

Esattamente come aveva ipotizzato **William Haseltine** un guru della virologia mondiale *presidente di ACCESS Health International*,



che ritiene che i **virus mutanti** vitali possono sopravvivere al trattamento con **Molnupiravir** e competere con le **varianti esistenti** sollevando preoccupazioni sul farmaco e stigmatizzando le sue performances terapeutiche con la frase *"Penso che stiamo corteggiando il disastro."*

Fin dall'inizio, **Haseltine** e altri virologi si sono preoccupati del meccanismo del farmaco, che comporta l'introduzione di innumerevoli mutazioni nel genoma virale da non poterlo più controllare ed in particolare che il farmaco potesse mutare non solo il coronavirus, ma anche il DNA delle persone che lo ricevevano, un effetto collaterale che finora non si era visto.

Inoltre che il **virus mutato** sarebbe sopravvissuto e si sarebbe propagato, e forse si sarebbe rivelato più trasmissibile o virulento di prima.

Haseltine, tuttavia, paragona il pericolo a tenere un leone domestico. "Solo perché non ti ha morso ieri non significa che non ti morderà oggi", dice.

Opinione condivisa anche da **Raymond Schinazi**, farmacologo della *Emory University School of Medicine*, osservando che con SARS-CoV-2 che infetta milioni di persone in tutto il mondo, il virus sta mutando naturalmente rapidamente.



Fin dall'inizio, tuttavia, **Haseltine** e altri si sono preoccupati del meccanismo del farmaco, che comporta l'introduzione di così tante mutazioni nel genoma virale da non poterlo più riprodurre. Una delle preoccupazioni era che il farmaco potesse mutare non solo il coronavirus, ma anche il DNA delle persone che lo ricevevano, un effetto collaterale che finora non si era visto. Un altro era che il virus mutato sarebbe sopravvissuto e si sarebbe propagato, e forse si sarebbe rivelato più trasmissibile o virulento di prima.

Nel 2021, prima che la Food and Drug Administration degli Stati Uniti autorizzasse il farmaco, un portavoce della **Merck** definì la preoccupazione *"un'interessante preoccupazione ipotetica"*.

Attualmente, lo stesso portavoce, contesta che il farmaco abbia portato all'emergere di varianti ampiamente circolanti, e che alcuni ricercatori hanno minimizzato il significato delle mutazioni causate da molnupiravir: *as they say there has been much ado about nothing.*

Intanto dall'approvazione del FDA i ricercatori hanno iniziato a scansionare le sequenze del genoma SARS-CoV-2 depositate nel [database internazionale GISAID](#), alla ricerca dei tipi di mutazioni che si prevede siano causate da **Molnupiravir**. Piuttosto che indurre cambiamenti casuali nel genoma dell'RNA del virus, è più probabile che il farmaco causi specifiche sostituzioni dell'acido nucleico, con *la guanina che passa all'adenina e la citosina all'uracile.*

Un "cacciatore di virus" **Ryan Hisner**, insegnante di matematica e scienze della scuola media a Monroe, nell'Indiana, ha iniziato a catalogare le **varianti sospette** nell'agosto 2022 e ha rapidamente identificato **dozzine di sequenze** che mostravano gruppi di quelle sostituzioni tipiche. **Hisner** ha sollevato le sue preoccupazioni su Twitter e alla fine ha collaborato con **Thomas Peacock**, un virologo dell'Imperial College di Londra.

Con altri colleghi, entrambi hanno esaminato sistematicamente più di **13 milioni di sequenze** SARS-CoV-2 in [GISAID](#) e ha analizzato quelle con cluster di oltre **20 mutazioni**. In una [prestampa](#) pubblicata il 27 gennaio

#### "Identification of a molnupiravir-associated mutational signature in SARS-CoV-2 sequencing databases"

riferiscono che un **ampio sottoinsieme** mostrava le sostituzioni del segno distintivo tutti datati dal 2022, dopo che il **Molnupiravir** ha iniziato ad essere ampiamente utilizzato.

Questi **cluster di firme**, hanno scoperto i ricercatori, erano fino a **100 volte più comuni** nei paesi in cui il **Molnupiravir** era ampiamente utilizzato, inclusi Stati Uniti, Australia e Regno Unito, rispetto a paesi come Francia e Canada, dove non lo era. Il monitoraggio delle date e dei luoghi delle sequenze ha mostrato che alcuni dei ceppi mutati si stavano diffondendo rapidamente nella comunità.

**Theo Sanderson**, *genetista del Francis Crick Institute*,



ritiene che non è chiaro se questi cambiamenti porteranno a varianti più patogene o trasmissibili, e che non sia possibile arrivare ad una conclusione e che non ci sono prove che alcun agente antivirale abbia contribuito all'emergere di varianti circolanti.

Tuttavia due recenti **prestampe** potrebbero cambiare il calcolo rischio-beneficio per il farmaco.

Ricercatori Australiani hanno trovato prove che il trattamento con **Molnupiravir** potrebbe portare a **nuove varianti** nei pazienti immunocompromessi.

Poiché il sistema immunitario di questi pazienti ha difficoltà a eliminare il virus, le varianti virali possono accumulare un gran numero di mutazioni, causando probabilmente grandi salti nel comportamento virale che possono poi essere trasmessi ad altri. I ricercatori hanno **ipotizzato** che Omicron e altre varianti di SARS-CoV-2 si siano evolute naturalmente nelle persone immunocompromesse.

Sequenziando ripetutamente i genomi di SARS-CoV-2 di nove pazienti, cinque dei quali hanno ricevuto il farmaco e quattro no, i ricercatori hanno scoperto che gli individui trattati ospitavano una media di **30 nuove varianti** ciascuno entro 10 giorni dalla dose iniziale, molto più dei pazienti non trattati. La [prestampa](#) del 22 dicembre 2022.

### **Antiviral treatments lead to the rapid accrual of hundreds of SARS-CoV-2 mutations in immunocompromised patients**

Dimostra che questo antivirale può “sovraccaricare” l’evoluzione virale nei pazienti immuno compromessi generando potenzialmente **nuove varianti** e prolungando la pandemia.

Un secondo rapporto, apparso il 28 gennaio 2023 su *The Lancet*, suggerisce che, almeno tra le persone che sono state vaccinate contro il COVID-19, il **Molnupiravir** offre benefici controversi. Lo studio ha monitorato **26.411** partecipanti vaccinati alla sperimentazione [clinica PANORAMIC](#) del Regno Unito, a circa la metà dei quali è stato somministrato il farmaco.

**Ha ridotto** la gravità dei sintomi e migliorato i tempi di recupero dei pazienti, ma i ricercatori hanno scoperto che **non ha ridotto la frequenza dei ricoveri o dei decessi** associati a COVID-19 tra gli adulti ad alto rischio.

I nuovi studi britannici e australiani non dimostrano che il molnupiravir stia causando l'emergere di nuove pericolose varianti di SARS-CoV-2, afferma

**Ravindra Gupta**, *microbiologo clinico dell'Università di Cambridge*.



ritiene che i nuovi studi britannici e australiani non dimostrano che *il Molnupiravir* stia causando l'emergere di nuove pericolose varianti di SARS-CoV-2, Ma sostiene che il beneficio limitato del farmaco suggerisce che non vale più il rischio e che valutati complessivamente questi risultati mettono in dubbio se molnupiravir debba essere usato.

*Work in progress, to be continued...*

## Un anno fa... Baedeker/Replay del 6 Febbraio 2022

*Entusiasmi e polemiche per i volontari sani infettati da Sars-cov-2*

Ci sono domande? è il modo tradizionale di chiudere un seminario, una conferenza, ma potrebbe essere anche un buon viatico dopo aver letto la pre stampa Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge del Department of Infectious Diseases, University College London che abbiamo analizzato ieri, in cui 34 volontari sani sono stati volutamente infettati da un ceppo precoce del coronavirus pandemico. La pre stampa, disponibile in rete, mette a disposizione uno spazio per le domande da porre agli autori su quanto riportato. Reputo questa decisione utile ed efficace, una iniziativa che riassume splendidamente l'essenza del metodo scientifico e non solo.

**Perché è importante fare domande** Milan Kundera ne "L'insostenibile leggerezza dell'essere", paragona la domanda a un coltello che squarcia la tela di un fondale dipinto per permetterci di dare un'occhiata a ciò che si nasconde dietro. La domanda è molto di più di una richiesta di chiarimenti, è l'espressione di un atteggiamento che comprende curiosità, pensiero indipendente, apertura mentale, capacità di negoziare con il caos e l'incertezza. Nella scienza la domanda.....

**Nella filosofia di Claude Lévi-Strauss** lo scienziato non è l'uomo che fornisce le vere risposte ma è quello che pone le vere domande. La stupidità deriva dall'aver una risposta per ogni cosa. La saggezza nella Scienza deriva dall'aver, per ogni cosa, una domanda. Ludwig Wittgenstein, nell'incredibile Trattato logico-filosofico ci rassicura del fatto che se una domanda può porsi, può avere anche una risposta. Tuttavia non sempre una domanda pretende una risposta, spesso chiede semplicemente una spiegazione che sveli "l'essenziale" che porta dentro di sé e faccia diventare nostro quanto segretamente custodisce. La risposta, infatti, è solo l'ultimissimo passo del domandare. E una risposta che disintegra il domandare annienta anche se stessa, pertanto non è in grado di arrecare alcun sapere, ma solo di consolidare le proprie opinioni. Se possiamo giudicare quanto intelligente è un uomo dalle sue risposte, possiamo apprezzare quanto è saggio dalle sue domande. Quelle che adesso seguono, sono le domande poste agli autori londinesi nelle 48 ore successive (dal 2 al 4 febbraio) alla comparsa della pre stampa ricca di aspettative. Valutate nel loro insieme riassumono i sentimenti che si possono provare per la lettura di un lavoro (pre stampa) "inusuale" e provocatorio già nel suo disegno sperimentale. I commenti, vanno dall'entusiasmo, alla prudenza, fino alla critica feroce. Sono curioso di conoscere il vostro parere alla fine della lettura di questa rassegna di giudizi.

**David Evans** Lavoro molto attuale e importante. Un po' meno per quanto riguarda la discussione, non tutti i modelli animali richiedono dosi elevate per raggiungere l'infezione. 10 TCID50 è sufficiente per infettare i criceti (es. doi: 10.1080/22221751.2020.1858177), paragonabile alle dosi umane qui riportate. Quando sarà sottoposto a revisione paritaria ?? Sarà interessante vedere come reggerà all'esame paritario. C'è stato un aumento significativo dei livelli di eosinofili dopo l'inoculazione in qualsiasi momento? Grazie ai volontari e a tutti coloro che sono coinvolti.

**Paolo Appleton** Non posso credere che un comitato etico lo abbia approvato. Il difetto fondamentale è l'uso di "inoculo standard" e la definizione di "basso rischio". La varianza immunofenotipica tra gli esseri umani così come la varianza di una data esposizione al mondo reale "quelli" annulla completamente qualsiasi "lesione" del mondo reale da questa ricerca. Se ci fossero stati uno o due farmaci candidati da inserire, questo sarebbe potenzialmente prezioso ma solo marginalmente.

**Penelope WARD** Quale dose di remdesivir è stata somministrata e in quale giorno è stata iniziata e interrotta rispetto all'inoculazione del virus

**Sebastian Harder** Quelli non infetti: ok, i dati demografici sono simili a quelli infetti, ma sono stati sottoposti a valutazione di possibili fattori "protettivi", ad esempio la risposta dei linfociti T ad altri virus corona o anticorpi?

**Gjalt Huppel** La conclusione più interessante sembra essere che l'infezione da goccioline nel naso sembra una protezione contro la polmonite. Questo fenomeno è stato descritto in ricerche precedenti, in modo più provvisorio.

**Aleksandr Nazarenko** Una serie di domande tecniche da parte di una persona non medica: (1) qual era il volume delle gocce nasali? Come è stata assicurata l'uniformità? Quanto liquido è stato semplicemente ingerito o lavato dalla gola con la saliva? (2) Come è stata preparata e standardizzata la soluzione? Capisco che esiste una procedura standard, ma non vedo alcun riferimento ad essa. Le gocce nasali non sono IV, quindi la consegna quantitativa dovrebbe essere problematica. Possibile che nei casi "negativi" la quantità



di soluzione non fosse sufficiente per l'infezione a causa delle perdite? (3) Gli autori possono quantificare il loro esperimento in numero di particelle virali? Sarebbe molto utile per un lettore con un background in chimica o discipline correlate. (4) Qualsiasi informazione sulle condizioni in quarantena: dieta, ventilazione, volume della stanza disponibile, temperatura ambiente, possibilità di movimento ed esercizio, volume di acqua/bevande, volume di urina, altri parametri del genere: erano controllati, se no, perché? Grazie...

**Edoardo Bentley** C'era qualche correlazione tra la dimensione della dose infettante e la gravità dei sintomi? Sean Doyle Se lo studio è stato condotto utilizzando un ceppo del virus prima dell'emergere delle varianti Alpha, Delta e Omicron e per stabilire un nuovo modello di sfida umana SARS-CoV-2, 36 volontari di età compresa tra 18 e 29 anni senza evidenza di precedente infezione o vaccinazione sono stati inoculati per via intranasale con 10 TCID50 di un virus di tipo selvaggio (SARS-CoV2/umano/GBR/484861/2020), mentre i 10 TCID50 di virus di tipo selvaggio (SARS-CoV2/umano/GBR/484861 /2020) provengono da? Se si tratta di un articolo di stock caratterizzato, che cos'è esattamente e da dove ha avuto origine? Grazie.

**Haidar Al Hasani** Come è stato utilizzato il metodo per isolare e purificare sars cov 2

**José Caparros** Bellissimo lavoro. Mi chiedevo solo se quei sintomi in via di sviluppo avessero qualche evidenza di infiammazione neutrofila nella mucosa prima della sfida virale come riportato per l'infezione da RSV (<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aba9301>), o se ci fossero differenze nel il microbiota nasofaringeo quando si confrontano i "responder" con i "non responder". Grazie.

**Ugo Bach** È stata conservata una registrazione quando il primo segno del Virus è apparso negli escrementi degli individui - liquidi o solidi?

**Pavel Montes de Oca B** Per favore! Quando si procede con le valutazioni nei volontari vaccinati prega di notare il tempo post-infezione per coinvolgere l'immunità ormai evidente in declino. Ottimo lavoro!

**Norman A Desbiens** Si prega di descrivere il metodo di inoculazione (divertente chiamare qualcosa che va nel naso un'inoculazione) in modo molto più dettagliato nel testo. Potrebbe essere nella figura (che non riesco a vedere) ma dovrebbe essere nel testo. Era 1 cc di una soluzione da 10 TCID50 / ml? È stato applicato a ciascuna narice (cioè 0,5 in ciascuna)? Se è stato applicato con spray o contagocce e, se quest'ultimo, quanto è andato all'interno delle narici il contagocce? Il volontario era in posizione eretta o supina? Se in posizione supina, per quanto tempo il volontario è rimasto supino dopo? Quanti volontari hanno starnutito dopo l'inoculazione? Se queste cose non sono state controllate o misurate, questo deve essere affermato nel testo. (PS Ottimo studio!)

**Richard Jefferys** Sono stati raccolti dati sulle citochine infiammatorie, in particolare sull'IL-6? Quale monitoraggio della salute del cuore viene condotto?

**James Palmer** Nella tabella I sembra esserci un errore di stampa. il gruppo n=18 Infetti nell'intestazione della tabella si legge "siero-negativo". Credo che dovrebbe leggere "siero-positivo".

**Keith Aspinall** Studio fantastico, grazie per averlo affrontato con tale rigore e intuizione. Potresti fornire il marchio di LFA utilizzato? Il limite di rilevamento dichiarato di questi dispositivi varia in modo abbastanza significativo, ad esempio da Abbott BinaxNow a 98 PFU/ml a iHealth a 14.000 PFU/ml. Ovviamente tutte queste affermazioni sono generate da metodi e materiali non confrontabili, tuttavia sarebbe utile sapere cosa hai usato per questo studio.

**Neville Calleja** Pur riconoscendo la natura audace di questo studio fondamentale, oggi ha un valore limitato poiché la variante omicron è chiaramente molto diversa dal virus di tipo selvatico. È improbabile che informi né la politica di salute pubblica, né la gestione clinica, né la vaccinazione.

**Gregorio Close** Non posso dire dal volume utilizzato per infettare i pazienti, tramite goccia nasale intranasale Penso che sarebbe interessante saperlo. Mi chiedo se la somministrazione di piccole dosi di Covid possa indurre un'infezione relativamente sicura, che a sua volta creerebbe immunità nel paziente. Chiaramente i vaccini sono meglio, ma forse come integratore o per persone che non tollerano i vaccini? L'alternativa è prendere il Covid naturalmente, in una dose sconosciuta e forse più alta, che potrebbe avere esiti peggiori.

**Michael Sheehy** Nella Tabella 1 in "Risultati" l'infezione sintomatica è data come 94%. In "Discussione" è dato come 89%. Queste cifre sono compatibili?

**Alexander van Assendelft** È uno studio non etico, poiché a giovani volontari sani non vaccinati è stato inoculato un virus potenzialmente mortale, che può anche lasciare sintomi post covid. Nessun comitato etico lo avrebbe approvato in Finlandia.

**Randy Clayton** Nell'ambito di questo studio è chiaramente intenzionale infettare gli individui con covid ma solo il 58% è stato infettato? C'è una seconda parte di questo studio che determina perché alcuni dei partecipanti non sono stati infettati da una carica virale nota che ha infettato altri? E c'è anche uno studio per utilizzare questa nota carica virale infettiva per testare l'efficacia degli attuali vaccini?

**Daniele Adams...**

**(per continuare vai all'originale)**