

Covid-19: “La cura”

1) Esistono farmaci “specifici” per il virus responsabile della Covid-19?

GLI ANTIVIRALI

Non sono ancora attualmente disponibili farmaci antivirali “specifici” con indicazione terapeutica di Covid-19.

Per potere infettare l’organismo umano e moltiplicarsi, SARS-CoV-2 deve “agganciare” le cellule umane, entrare, spogliarsi del “cappotto” proteico esterno, liberare il proprio RNA, inserirlo nel DNA umano che provvede alla sua replicazione, riassemblare la propria struttura ed infine uscire per infettare altre cellule. Tale percorso “a tappe” è reso possibile grazie ad una sequenza precisa ed ordinata di **interazioni tra proteine virali e proteine umane**: pertanto, la “strada antivirale” battuta dai ricercatori è quella di progettare molecole in grado di bloccare ad hoc l’azione di tali proteine a vari livelli di progressione dell’infezione da SARS-CoV-2, che in tal modo verrebbe inibita.

Attualmente, sono in fase di sperimentazione alcune “armi” antivirali.

Il primo farmaco è stato sintetizzato nei laboratori dell’Università di Utrecht (Olanda): è un **anticorpo monoclonale biotech** (cioè un anticorpo che viene riprodotto artificialmente in laboratorio in molteplici copie a partire da un'unica cellula umana) capace di riconoscere e legarsi alle **proteine “spike”** con cui il virus aggancia il recettore ACE-2 delle cellule dell’apparato respiratorio per poterle penetrare; neutralizzandola, il virus non riuscirebbe più ad arpionarsi e ad entrare nell’organismo per replicarsi.

Varie equipe di ricerca stanno lavorando su questo anticorpo monoclonale, ed il gruppo farmaceutico Eli Lilly ha già iniziato uno studio in fase 1 sull’uomo, con attesa dei primi risultati prima dell’estate, sperimentando l’anticorpo biotech (chiamato LY-CoV555) ottenuto riproducendo copie di un anticorpo anti-spike ottenute dal plasma di un paziente americano guarito dall’infezione.

L’idea di impedire l’interazione tra il virus ed il recettore umano, “passaggio critico” dell’infezione da SARS-CoV-2, è stata utilizzata recentemente da un gruppo di ricercatori che fanno capo alla Karolinska University di Stoccolma, i quali hanno costruito un **recettore ACE2 ricombinante solubile** in grado di legarsi alle proteine spikes, “imbavagliandole” ed impedendo loro di interagire con i recettori ACE2 posti sulla superficie delle cellule e di infettarle.

Tuttavia, l’interazione con il recettore ACE-2 è una condizione necessaria, ma non sufficiente, per consentire l’ingresso del virus nelle cellule, che può realizzarsi solo dopo che un altro enzima, localizzato sulla superficie cellulare (la proteasi TMPRSS2), funzioni da “innesco”, effettuando un “taglio” nella proteina spike e forse anche “attivando” direttamente ACE-2. Senza questa modificazione strutturale delle proteine spike e l’attivazione recettoriale, il virus non è abilitato ad arpionare la cellula umana e a penetrarla. Pertanto, un’equipe tedesca dell’Università di Gottinga ha proposto l’utilizzo di un **inibitore della proteasi TMPRSS2 (camostat mesilato)** per impedire al betacoronavirus di varcare la membrana cellulare.

Dopo l’ingresso nella cellula, altre tappe del percorso infettivo di SARS-CoV-2 rappresentano potenziali “bersagli” farmacologici. Tra queste, un passaggio importante avviene quando l’RNA virale si inserisce nel genoma della cellula ospite e viene prodotto un lungo filamento di proteine, che deve essere “tagliato” in frammenti, per consentire la

maturazione finale del virus e la sua capacità di replicarsi in altre cellule: l'enzima che taglia il filamento in 12 frammenti è la proteasi Mpro.

Il gruppo internazionale di studio coordinato dall'Università di Lubeca (Germania) ha progettato la "molecola 13b", che blocca la proteasi Mpro ed inibisce la maturazione di SARS-CoV-2. Tale molecola ha dimostrato sperimentalmente la capacità di impedire la replicazione di SARS-CoV2 sia in cellule polmonari, sia negli animali da esperimento, in assenza di tossicità: infatti, non esiste un enzima umano omologo di Mpro, pertanto un futuro farmaco avrebbe un'azione antivirale "pura", senza danneggiare i meccanismi replicativi delle cellule ospiti.

Proprio gli studi sulle proteasi Mpro hanno condotto un gruppo di ricercatori coordinato dall'Accademia Cinese delle Scienze di Shanghai a sperimentare altre due nuove molecole (**11a** e **11b**), in grado di bloccare lo stesso enzima e dunque la replicazione virale.

Per quanto i ricercatori lavorino alacremente, **le molecole ad azione antivirale sono attualmente disponibili solo all'interno di sperimentazioni** farmacologiche e/o cliniche. La candidatura per una futura produzione e commercializzazione autorizzata di farmaci con l'indicazione Covid-19 avrà tempi lunghi: per ottenere risposte di sicurezza ed efficacia, i protocolli prevedono che, dopo una prima fase di sperimentazione delle nuove molecole su colture di cellule e sui topi per valutarne l'effetto, si deve passare ad una seconda fase pre-clinica per escluderne l'eventuale tossicità ed infine si potrà avviare la terza fase di studi clinici sull'uomo.

La normativa vigente può prevedere l'utilizzo di tali farmaci ancora in via di sperimentazione, per uso cosiddetto "compassionevole", qualora non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche: tuttavia, il farmaco deve già essere in fasi avanzate della ricerca e già in possesso di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, requisiti non ancora posseduti nonostante l'accelerazione degli studi.

In questa situazione di "medicina di emergenza" che impone la necessità di azioni rapide, non resta pertanto che prevedere soluzioni alternative.

LA TERAPIA COL PLASMA

Il plasma è la componente liquida del sangue, composto da acqua, proteine e sali, in cui sono sospesi gli elementi corpuscolati del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine). Dopo un'infezione, il plasma dei convalescenti si arricchisce di anticorpi specifici (**plasma iperimmune**) e la sua infusione nelle persone malate è già stata sperimentata in passato nei pazienti affetti da altre malattie virali (influenza H1N1, Ebola, SARS e MERS) con immunizzazione passiva per 3-4 settimane e miglioramento clinico. La sperimentazione del trattamento con plasma dei pazienti Covid 19 guariti è partita dall'Ospedale Carlo Poma di MANTOVA, ed è attualmente impiegata nel Policlinico San Matteo di PAVIA, nell'Ospedale Maggiore di LODI e Asst di CREMONA in pazienti gravi con sindrome da distress respiratorio acuto (ARSD) che richiede supporto meccanico per respirare, con risultati incoraggianti. Sarà estesa anche ad alcuni presidi del Veneto, dell'Umbria e della Toscana. E' in corso di valutazione la possibilità di trasfondere anche i pazienti con gravi patologie oppure il personale sanitario, per ridurre il rischio di un eventuale contagio.

La donazione di plasma è un atto volontario e gratuito, in cui i soggetti convalescenti dovranno rispondere non solo ai criteri di idoneità per la donazione di sangue, ma anche essere clinicamente guariti (con doppio tampone negativo), asintomatici da 15 giorni e con presenza ad alto titolo di anticorpi neutralizzanti specifici anti SARS-CoV2.

In attesa di farmaci antivirali o di vaccino, la plasmaterapia rappresenta l'unica strategia provvisoria "specificata" contro SARS-CoV-2, anche se vanno valutate attentamente le indicazioni e le controindicazioni: in alcuni pazienti, infatti, l'utilizzo di plasma ha paradossalmente incrementato l'entrata del virus nell'organismo ed i danni d'organo.

LA TERAPIA CON CELLULE STAMINALI

Le cellule staminali sono cellule "indifferenziate" cioè non ancora specializzate ad essere componenti specifiche di un certo tessuto: tipiche dell'embrione nelle fasi precoci di sviluppo, hanno la capacità di trasformarsi in tutti i tipi cellulari presenti nell'organismo, per cui sono dette "totipotenti". Nell'individuo adulto, gli organi sono composti da cellule ben differenziate che hanno perso la totipotenza; tuttavia "conservano" una piccola quota di cellule staminali "multipotenti" o "unipotenti" capaci di generare solo cellule dei tessuti cui appartengono, allo scopo principale di riparare i tessuti danneggiati. La medicina rigenerativa si occupa soprattutto dell'impiego delle cellule staminali per riparare lesioni organiche.

Il polmone colpito da Covid-19 in forma grave presenta lesioni importanti su base infiammatoria e fibrotica che addirittura sembrano compromettere la funzionalità respiratoria anche dopo la guarigione. Un'equipe di ricercatori dell'università di Pavia ha ideato e brevettato una tecnica per l'impiego di polvere liofilizzata del "secretoma" (cioè l'insieme delle sostanze antinfiammatorie, riparative e anti-fibrotiche secrete dalle cellule staminali mesenchimali presenti soprattutto nel midollo e nel tessuto adiposo) per riparare i danni sul tessuto polmonare generati da SARS-CoV-2. I test pre-clinici hanno già mostrato risultati molto positivi. Il futuro impiego di un liofilizzato farmaceutico permetterebbe una cura medica rigenerativa anche nei paesi in cui la terapia con le cellule staminali risulta improponibile dal punto di vista economico ed organizzativo.

2) Quali terapie vengono approntate nel frattempo?

L'attuale mancanza di terapie antivirali "specifiche" contro COVID-19, ha indotto l'Agenzia Europea per i Farmaci (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ad approvare l'avvio di sperimentazioni cliniche su farmaci "nati" con indicazione per altre patologie (non per Covid-19) ma che, in virtù del proprio meccanismo d'azione, hanno fornito evidenze cliniche di **efficacia empirica** nel trattamento/prevenzione di gravi manifestazioni legate a Covid-19, favorendo il recupero funzionale del paziente.

In Italia sono in corso ben 32 studi clinici sperimentali su potenziali terapie di supposta efficacia in pazienti affetti da Covid-19 (aggiornamento al 24 maggio 2020)

Tuttavia l'emergenza epidemiologica **non può attendere** i tempi necessari alla sperimentazione e **richiede cure immediate**; pertanto l'AIFA, con parere favorevole del Comitato Etico Unico Nazionale, ha concesso **l'autorizzazione sia per procedure normative semplificate** per la sperimentazione, **sia per l'utilizzo clinico** di alcuni farmaci sperimentali **prima** del termine degli studi e dell'eventuale approvazione/registrazione con la specifica indicazione in scheda tecnica per COVID-19.

L'utilizzo per Covid-19 di farmaci **al di fuori delle indicazioni terapeutiche per cui sono stati autorizzati/registrati dalle autorità sanitarie** e che sono già disponibili in commercio per la cura di altre malattie, viene chiamato "impiego off label"; mentre il ricorso a farmaci **ancora in fase sperimentale avanzata** (dunque non ancora approvati

e registrati) è previsto ad **“uso compassionevole”** nei pazienti affetti da malattie gravi, o rare, o da condizioni che li pongono in pericolo di vita, quando non esistono alternative terapeutiche valide.

Naturalmente, la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell’AIFA ha predisposto schede che riportano le prove di efficacia/sicurezza dei farmaci sperimentali “utilizzabili” nei casi di Covid-19, e in cui stabiliscono precise raccomandazioni circa gli indirizzi terapeutici, i dosaggi, le modalità di impiego, le interazioni con altri farmaci, la possibilità di reazioni avverse e la valutazione del rapporto rischi/benefici.

Di seguito sono descritti i farmaci che vengono attualmente utilizzati nei protocolli terapeutici.

Farmaci ad impiego “off label”

IDROSSOCLOROCHINA

Analogo della cloroquina, già utilizzato come antimalarico e in seguito in reumatologia, il farmaco si distribuisce in tutto il corpo incluso il polmone; ha dimostrato **effetto antivirale** in vitro e nell’animale da esperimento (i dati dimostrano che è in grado di bloccare la replicazione virale) e un’**azione immunomodulante** che potrebbe potenziare in vivo l’azione antivirale.

Non esistono prove di reale efficacia del trattamento, né indicazioni all’uso in profilassi, cioè per prevenire l’infezione.

Il farmaco è stato utilizzato con beneficio sia nei pazienti ospedalizzati, sia nei pazienti COVID- 19 di minor gravità gestiti a domicilio, sia (in alcune Regioni) nei casi “sospetti” sulla base dei sintomi clinici rilevati, ancor prima dell’esito positivo del tampone, in quanto pare che la terapia abbia maggiore efficacia se utilizzata nella **fase precoce** della malattia. Il farmaco può avere reazioni avverse, di cui le principali sono: problemi cardiologici (allungamento dell’intervallo QT, aritmie), ipoglicemia anche in assenza di terapie ipoglicemizanti, insufficienza epatica o renale, maculopatie con alterazioni della retina, porfiria acuta, aggravamento di psoriasi e miastenia: pertanto può essere problematica la sua somministrazione in pazienti in condizioni critiche.

Le raccomandazioni degli organismi internazionali sono :

- per l’EMA Agenzia Europea (richiamo del 24 aprile 2020) particolare attenzione per problemi legati ad alterazioni del ritmo cardiaco (QT lungo)
- per FDA Agenzia USA il 25 aprile attenzione per problemi di alterazioni del ritmo cardiaco spesso in associazione con azitromicina e altri farmaci che prolungano il QT
- WHO (Organizzazione mondiale della salute) attenzione alle alte dosi; raccomanda inoltre il non utilizzo di antibiotici come prevenzione o trattamento in pazienti COVID-19.

Un recente studio realizzato a livello mondiale dall’equipe di ricercatori di Boston, in collaborazione con il Dipartimento di Cardiologia di Zurigo, ha indicato un tasso di mortalità associata del 9.3%, specie quando l’idrossiclorochina viene utilizzata a dosaggi elevati o in associazione ad altri farmaci, oppure in pazienti affetti da pregresse patologie cardiache.

L’AIFA ha sospeso l’autorizzazione e la rimborsabilità della idrossiclorochina nelle terapie per Covid-19, al di fuori degli studi clinici, affidando la prosecuzione dei trattamenti già iniziati alla valutazione del medico curante.

LOPINAVIR/ RITONAVIR

Lopinavir è un antivirale inibitore della proteasi (enzima essenziale per la replicazione virale) già utilizzato nella terapia dell'HIV. L'associazione con ritonavir ne migliora la farmacocinetica e ne rallenta il metabolismo, attraverso l'inibizione degli enzimi epatici deputati alla sua eliminazione (citocromo P450). Numerosi studi sull'utilizzo da solo o associato ad altri antivirali sono tuttora in corso. Sono disponibili pochi dati di efficacia del farmaco: l'effetto terapeutico pare essere **nullo** in pazienti in stadio avanzato della malattia, quando ce ne sarebbe maggior bisogno. Pertanto, il suo utilizzo può essere considerato limitatamente ai pazienti COVID 19 di minor gravità gestiti a domicilio o in ospedale nelle fasi iniziali della malattia, ponendo particolare attenzione alle interazioni farmacologiche con farmaci che inibiscono il citocromo P450 o allungano l'intervallo QT. Non risulta consigliabile l'associazione con idrossiclorochina o azitromicina.

DARUNAVIR/ COBICISTAT

Darunavir è un altro antivirale inibitore della proteasi, già utilizzato nella terapia dell' HIV, e la sua associazione con COBICISTAT ne migliora la farmacocinetica e ne rallenta il metabolismo epatico, inibendo il citocromo P450. Tale associazione ha il vantaggio clinico di essere maggiormente tollerata a livello intestinale rispetto a lopinavir/ritonavir, di cui può essere considerato una valida alternativa nei pazienti in cui si sviluppa intolleranza per diarrea, ponendo particolare attenzione alle interazioni farmacologiche. Non è consigliabile, per esempio, l'associazione con idrossiclorochina o azitromicina. Le principali reazioni avverse sono: insufficienza epatica grave ed insufficienza renale, per cui non deve essere utilizzato in presenza di una clearance della creatinina < 70 ml/min.

IMMUNOMODULATORI

Attualmente è in corso la sperimentazione clinica di molti farmaci registrati principalmente per l'artrite reumatoide o per altre patologie immunitarie (anticorpi monoclonali diretti contro le citochine, o i loro recettori, o le proteine segnale) per modulare la massiva risposta infiammatoria che nella COVID-19 è co-responsabile dei danni d'organo, specie polmonari e vascolari. I principali anticorpi monoclonali attualmente sperimentati sono:

Tocilizumab e Sarilumab: antagonisti di interleuchina-6

Anakinra: antagonista del recettore di Interleuchina-1

Emapalumab: antagonista di interferone gamma (non in commercio in Italia)

Baricitinib: antagonista del segnale JAK1

Le sperimentazioni sono compiute su pazienti con insufficienza respiratoria progressiva per polmonite interstiziale ingravescente: i risultati sulla reale efficacia nel blocco della tempesta citochinica non sono ancora definitivi. *Gli studi clinici su Sarilumab sono stati chiusi perché nelle forme avanzate l'anticorpo sembra aumentare il ricorso alla ventilazione artificiale e peggiorare la mortalità.*

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)

Sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina ed utilizzati nella profilassi del tromboembolismo venoso. E' essenziale prendere in considerazione un'efficace tromboprofilassi in tutti i pazienti ricoverati in ospedale con sospetta o confermata infezione da COVID-19: in una percentuale di pazienti con COVID 19 l'infezione evolve verso un quadro clinico grave, in cui si verificano uno stato iperinfiammatorio, che provoca trombizzazione a carico dei piccoli vasi polmonari ed evoluzione verso gravi lesioni polmonari. La terapia anticoagulante con EBPM in questi casi può ostacolare le conseguenze trombizzanti dell'attivazione della cascata infiammatoria citochinica. Questa

terapia è utile anche nei pazienti ricoverati per polmonite, per il rischio tromboembolico legato all'ipomobilità ed all'allettamento prolungato.

Solo **enoxaparina** ha indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso non chirurgico e viene utilizzata in pazienti COVID-19. L' AIFA ha recentemente precisato che l' utilizzo delle EBPM si può collocare sia nella fase iniziale della malattia che nella fase avanzata.

Farmaci ad uso "compassionevole"

Allo stato attuale, sono in corso sperimentazioni su 4 farmaci non ancora registrati, che possono essere utilizzati nel caso in cui non ci sia alternativa terapeutica:

REMDESIVIR

E' un farmaco a potente azione antivirale, studiato con scarso successo per Ebola e per il betacoronavirus responsabile della MERS, che inibirebbe la replicazione del virus agendo sull'enzima polimerasi. Sono in corso studi clinici sul suo utilizzo in monoterapia in pazienti con COVID 19 di differente gravità. I primi risultati pubblicati sulla prestigiosa rivista scientifica Lancet non sembrano deporre per un effetto positivo sulla riduzione del tasso di mortalità; tuttavia i pazienti trattati in terapia intensiva sembrano avere un **recupero funzionale migliore**: riducono la richiesta di ossigeno ad alto flusso, la necessità di ventilazione meccanica invasiva ed il miglioramento clinico è osservato in tempi più ridotti.

CANAKINUMAB: antagonista di Interleuchina-1beta

SOLNATIDE: peptide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare nei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto

RUXOLITINIB: antagonista del segnale JAK1

Oltre ai farmaci ad uso "off-label" oppure "compassionevole", altre terapie vengono impiegate nei protocolli per contrastare l'insorgenza di alcune manifestazioni cliniche o sintomatologiche da COVID-19:

AZITROMICINA

Antibiotico della famiglia dei macrolidi. Questi antibiotici agiscono sui **batteri** inibendone la sintesi proteica. Hanno effetti benefici su molte malattie infiammatorie polmonari riducendo l'infiammazione e modulando il sistema immunitario con un meccanismo non ben noto. Gli studi sul loro utilizzo nelle malattie infiammatorie **virali** hanno dato risultati incoerenti. Per il COVID-19 in particolare, le evidenze scientifiche sono scarse e vi è il potenziale rischio cardiaco di prolungare l'intervallo QT.

Le indicazioni dell'AIFA sono di non utilizzare in terapia l'azitromicina da sola o in associazione con altri farmaci, tranne che in caso di sovrapposizioni batteriche.

CORTICOSTEROIDI

Nelle forme gravi di sindrome respiratoria acuta (ARDS), specie quando i pazienti evolvono in shock, la terapia antiinfiammatoria comprende anche l'uso di **corticosteroidi**, in particolare metilprednisolone e desametasone. Tuttavia, studi riferiti ad altre infezioni virali hanno dimostrato che i corticosteroidi possono facilitare la diffusione dei virus, pertanto le linee guida WHO raccomandano di non usare routinariamente tali farmaci nel trattamento della polmonite virale o della ARDS al di fuori di studi clinici o a meno che non siano indicati per altra ragione.

PROTOCOLLI TERAPEUTICI

Attualmente vengono utilizzati protocolli terapeutici che si diversificano a seconda della gravità del malato e dell'uso in ambito territoriale o ospedaliero.

I protocolli terapeutici territoriali, in base alla clinica del paziente ed ai fattori di rischio, comprendono terapia con idrossiclorochina da sola o associata a terapia antivirale, ed eventuale ossigenoterapia, con l'obiettivo di raggiungere una saturazione di ossigeno > di 93-94%. Il limite massimo di prescrizione di ossigenoterapia domiciliare con concentratore è di 4l/min. Se il paziente necessita di flussi di ossigeno maggiori per raggiungere una saturazione accettabile, è indicato il ricovero.

A domicilio viene usata anche la terapia eparinica, se richiesta per prevenire il tromboembolismo, ed è consigliato l'uso di eparina a basso peso molecolare (enoxaparina) alla dose di 4000 U.I 1 volta al giorno per 10 giorni.

Le USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale), in base alla valutazione con saturimetro e agli esiti dell'ecografia toracica, intervengono con un protocollo terapeutico che comprende terapia antivirale (Darunavir Etanolato+cobicistat come prima scelta, Darunavir come seconda scelta) associata a idrossiclorochina. Nel caso ci siano controindicazioni alla terapia antivirale si inizia subito solo con idrossiclorochina.

Nei pazienti ospedalizzati e in terapia intensiva viene prescritta la terapia antivirale; l'idrossiclorochina e l'eparina si associano ad ossigenoterapia ad alti flussi o alla ventilazione artificiale, in assenza di autonomia respiratoria. In ospedale è necessaria anche la sorveglianza sulle sovra-infezioni batteriche con eventuale valutazione di terapia antibiotica. Nel contesto di studi clinici sperimentali è utilizzata anche la terapia immunomodulante antiinfiammatoria.

In sintesi nei protocolli terapeutici, oltre alla terapia sintomatica con antipiretici come il paracetamolo, sono comprese l'idrossiclorochina e la terapia antivirale negli stadi iniziali e di media gravità; nei casi più gravi la terapia immunomodulante e antiinfiammatoria.

La terapia eparinica può essere iniziata già nelle fasi iniziali.

La terapia antibiotica deve essere iniziata esclusivamente in presenza di sovrapposizione batterica fortemente sospetta o dimostrata con esame colturale.

3) Ci sono farmaci o vitamine che hanno un ruolo protettivo nei confronti del virus?

Nel corso di questa pandemia da COVID-19 si è riscontrata una maggiore incidenza di infezione virale della popolazione senile rispetto a soggetti giovani, sicuramente correlato al fatto che gli anziani presentano sia un profilo fisiologico senile, sia diverse comorbidità debilitanti, per es. diabete, patologie neurologiche, malattie cardiovascolari, obesità, patologie scheletriche.

Poiché negli over 65 anni si riscontra quasi sempre o un basso livello di vit D o una grave carenza, ed in considerazione delle peculiarità della vit D in campo immunitario, ci si è chiesti se l'ipovitaminosi D potesse avere una correlazione con la suscettibilità all'infezione o la gravità del quadro clinico Covid-19 e/o se la supplementazione potesse avere un ruolo protettivo, preventivo o terapeutico nei confronti di SARS-CoV-2.

A tutt'oggi non ci sono studi validati che abbiano dimostrato un'azione diretta della vitamina D su Covid-19, nè che l'uomo possa essere protetto dall'infezione da SARS-CoV-2 se sottoposto a trattamento con vit D.

Da molti anni sono note evidenze scientifiche circa i benefici extrascheletrici della vit D, nella sua forma D2 e D3, in particolare in riferimento al suo ruolo ben noto sul sistema immunitario, specie per quanto concerne la modulazione della funzione dei macrofagi (importanti nella risposta immune innata) e la produzione di peptidi antimicrobici utili nelle infezioni respiratorie acute.

Studi di un'equipe croata, confermati successivamente da un ampio studio italiano, hanno dimostrato che l'integrazione di vit D ha un effetto positivo sulle infezioni virali acute delle vie respiratorie, pertanto la somministrazione endovenosa della forma attiva della vitamina (calcitriolo) "potrebbe" razionalmente essere presa in considerazione nei pazienti affetti da COVID-19 con funzionalità respiratoria compromessa.

I recettori VDR della vit D sono ubiquitari nelle cellule dell'organismo umano, dove mediano non solo il ruolo ben noto della vit D nel favorire l'assorbimento di calcio a livello intestinale e la mineralizzazione del tessuto osseo neoapposto, ma anche la sua azione antinfiammatoria attraverso la riduzione della cascata delle citochine. Numerosi studi scientifici hanno dimostrato una relazione inversa fra la quantità di vit D nel sangue ed il valore della PCR (proteina C reattiva), che rappresenta il principale marcatore dello stato infiammatorio.

La carenza del D-ormone si ritiene faciliti un'azione pro-infiammatoria, portando a deregolazione della autoimmunità TH1 mediata. Vi sono studi che hanno dimostrato come l'ipovitaminosi D favorisca un'infiammazione a carico del tessuto vascolare e l'aterosclerosi, responsabile di disfunzione miocardica e di eventi cardiovascolari avversi, da cui si potrebbe estrapolare che condizioni carenziali importanti possano favorire la flogosi dei tessuti e delineare una categoria "fragile" della popolazione.

A tal riguardo, la situazione in Italia non è affatto ottimale: infatti, quanto più si scende di latitudine, tanto più si riscontra nella popolazione un'ipovitaminosi (ci si protegge maggiormente dall'esposizione solare), che può essere influenzata dal clima, dalle caratteristiche stagionali, dall'inquinamento. Da non dimenticare come siano importanti le abitudini di vita, l'attività sportiva e l'alimentazione: la vitamina D può essere introdotta attraverso il consumo di alcuni alimenti (pesce azzurro, tuorlo d'uovo, latticini e i suoi derivati ecc), ma è necessaria anche una adeguata esposizione alla luce solare. Esiste anche una predisposizione genetica in alcuni individui che hanno carenze di enzimi o della loro attivazione come la 7-DHC-reduttasi, la 25-idrossilasi, la 24-idrossilasi con conseguente ipovitaminosi D. Infine, vi sono differenze etniche: nella popolazione BAME (Black and Asian Minority Ethnic: pazienti neri o appartenenti a minoranze etniche asiatiche, tra cui gli indiani) l'ipovitaminosi D è una condizione frequentemente osservata. Ricordiamo che i valori ottimali di vit D sono superiori a 30 ng/ml o 75-80 nmol/l.

Pertanto pazienti anziani, sedentari, mal nutriti o in sarcopenia, poco esposti al sole, residenti in aree ad alto inquinamento potrebbero "forse" essere candidati ad un trattamento profilattico con Vit D, per migliorare le condizioni di base e la risposta a patologie respiratorie acute "in generale", poichè a tutt'oggi non è stato ancora dimostrato scientificamente il rapporto diretto tra la carenza di tale ormone e l'aggravarsi del quadro sindromico legato al COVID-19.

Di recente è stato presentato sul British Medical Journal un Editoriale sulla prevenzione di COVID-19 supportata da ottimali livelli del sistema ormonale vit D.

Uno studio irlandese ha dimostrato che il tasso di mortalità da Covid-19 è più alto nei paesi europei con popolazione più anziana, carente di vit D e laddove gli alimenti non sono fortificati con questo principio attivo, tanto da avere

inoltrato al governo (unico paese in Europa) una raccomandazione per inserire tra le linee guida la supplementazione di vit D in corso di malattia Covid-19.

Alcuni ricercatori delle Filippine hanno condotto uno studio su pazienti ricoverati in ospedali dell'Asia Meridionale, rilevando come la probabilità di andare incontro a criticità in corso di Covid-19 fosse circa 19 volte più probabile in pazienti con grave ipovitaminosi D.

Uno studio condotto dai ricercatori della Northwestern University di Chicago ha riportato che il rischio di incidenza grave di Covid-19 è di circa il 17.3% nella popolazione in cui è presente concomitante carenza di vit D, mentre tale rischio si riduce a 14.6% nei pazienti con normali valori della vitamina.

Infine alcune evidenze cliniche hanno dimostrato come la perdita dell'olfatto (anosmia) e del gusto (ageusia) presenti nella sindrome Covid-19 siano state rilevate soprattutto in pazienti con ipovitaminosi D. Viceversa, altri studi affermano che gravità dei casi infettivi ed ipovitaminosi D sono semplicemente fattori concomitanti casuali.

Sono necessari quindi ulteriori studi per valutare la correttezza di impostazione di queste ricerche, per delineare l'esatto ruolo della Vit D nell'infezione da SARS-CoV-2 e l'opportunità della sua integrazione in prevenzione o nei soggetti affetti da carenza.

Allo stato attuale, l'integrazione con indicazione "specificata" per Covid-19 non ha basi scientifiche di supporto ed il Ministero della Salute non ne ha attualmente confermato l'impiego in profilassi o in terapia.

4) A che punto sono gli studi sul vaccino? Che ruolo può avere il vaccino antiinfluenzale?

Il SARS-Cov-2 ha dimostrato, rispetto ai differenti ma simili coronavirus SARS-CoV e MERS-CoV, una minore letalità, ma una assai maggiore capacità di contagio, probabilmente dovuta all'alto numero di asintomatici in grado di diffondere comunque il virus. Con un R0 variabile tra 2,2 e 2,6 (SARS e MERS hanno R0 rispettivamente <1 e 1,4-2,5) è previsto un raddoppio dei casi ogni 6,4 giorni. Questo rende assolutamente opportuno proteggere la popolazione, immunologicamente indifesa verso un virus totalmente nuovo, con un vaccino.

Basandosi sulle conoscenze accumulate nella ricerca di vaccini contro la SARS e contro la MERS già poche settimane dopo la scoperta dell'epidemia almeno 37 compagnie biofarmaceutiche o gruppi accademici hanno iniziato la corsa per lo sviluppo di un vaccino, che a tutt'oggi è sperimentato in circa 170 laboratori di ricerca. La strada di realizzazione è lunga, circa 12-18 mesi, nonostante l'accelerazione delle valutazioni dovuta all'emergenza sanitaria, in quanto i passaggi fondamentali della sperimentazione, per quanto accorciabili, non possono essere saltati. Dopo la codifica genetica del virus (che per il ceppo A di SARS-CoV-2 è stata completata e resa nota dagli scienziati di Pechino il 10 gennaio scorso, per il ceppo C invece in Francia il 29 gennaio ed in Italia dopo pochi giorni), il vaccino "candidato" può essere costruito con l'utilizzo di frammenti di RNA o di DNA che codificano per gli antigeni virali, con adenovirus come vettori dell'RNA di SARS-CoV-2 oppure con frammenti selezionati di proteine virali di superficie, ottenuti con tecniche ricombinanti. Inoltre, alcuni aspetti vanno pianificati preliminarmente: l'identificazione degli antigeni target verso cui sviluppare la risposta immunitaria, lo studio immunologico (via di immunizzazione, capacità immunizzante, tipo di anticorpi che svolgono un'azione protettiva efficace - anticorpi neutralizzanti e/o linfociti T killer?-, durata di tale protezione), la facilità di produzione, la popolazione da trattare, ecc...

Un'altra considerazione preliminare è il fatto che i virus a RNA vanno soggetti a frequenti mutazioni nel tempo e rendono ardua la messa a punto di un vaccino efficace, anche se le grosse dimensioni del genoma di SARS-CoV-2 riducono questo rischio poiché singole mutazioni risultano inconsistenti rispetto all'antigenicità totale del virus dovuta alle numerose proteine prodotte.

La proteina Spike (S) o la S1 potrebbero essere efficienti antigeni target perché possono indurre la formazione di anticorpi neutralizzanti in grado di prevenire l'attacco alla cellula ospite e l'infezione.

Su questa base, già il 16 marzo 2020 è partito lo studio di fase 1 della prima sperimentazione per valutare sicurezza ed immunogenicità del vaccino mRNA-1273, che è stato autorizzato per la fase 2 a maggio; l'azienda produttrice sta completando il protocollo per la fase 3 che dovrebbe partire all'inizio dell'estate prossima. Ai primi di aprile 2020 erano già 115 i vaccini candidati, di cui 78 si sono dimostrati attivi e 5-6 di essi hanno già iniziato la sperimentazione clinica. Ciononostante la strada è ancora abbastanza lunga, poiché è indispensabile che un vaccino da somministrare a persone sane abbia caratteristiche di assoluta sicurezza ed efficacia e non comporti importanti effetti collaterali. E, come ci insegna la storia della ricerca di un vaccino per l'infezione da HIV, non è detto che ci si riesca.

Inoltre, in alcuni casi, la produzione di anticorpi può non risultare protettiva, ma anzi dannosa, per il verificarsi di un effetto paradosso chiamato Ade (Antibody-Dependent Enhancement).

Ciononostante questa intensa attività è utile, perché analizzare accuratamente le caratteristiche di SARS-Cov-2, la sua interazione con l'ospite, e le risposte immuni correlate può darci un quadro più chiaro di come l'infezione da questo patogeno causi sintomi di assai diversa gravità, che in alcuni individui possono essere del tutto inesistenti mentre in altri possono condurre al decesso. L'analisi per esempio del tipo di protezione anticorpale e della sua durata a lungo termine nei soggetti convalescenti può aiutare a preparare misure terapeutiche e profilattiche per il riemergere di questa e di altre epidemie possibili da coronavirus.

Nell'attesa del vaccino e nell'eventualità di una futura riaccensione epidemica della Covid-19, è comunque necessario proteggere le categorie più a rischio, cioè gli anziani (specie se affetti da patologie croniche che aumentano i rischi di complicanze, ospedalizzazione e decessi), tutti gli operatori sanitari e probabilmente anche gli insegnanti e tutti coloro a diretto contatto con il pubblico. A tal scopo, si sta valutando l'utilità di impiegare la vaccinazione anti-influenzale e/o anti-pneumococcica e/o anti-tubercolare per aumentare l'immunizzazione attiva, evitando così pericolose co-morbidità che possono complicare il decorso contemporaneo di due infezioni, e forse migliorando la risposta nell'evoluzione clinica di Covid19, anche se quest'ultimo aspetto non è confermato a tutt'oggi da dati attendibili definitivi.

Recenti studi condotti presso l'Università di Hong Kong e pubblicati sulla prestigiosa rivista Lancet hanno dimostrato che il virus influenzale H5N1 promuove in vitro una maggiore espressione dei recettori ACE2 sulla superficie cellulare, che sono la "porta di accesso" del virus SARS-CoV-2 nelle cellule umane: se tali dati venissero confermati in vivo, la vaccinazione antinfluenzale potrebbe essere potenzialmente "protettiva" nei confronti di Covid-19. A tal riguardo, si sta avviando una **intensa campagna vaccinale contro la comune influenza**. È stato proposto (da FIMMG, Cittadinanzattiva, SIP) un ampliamento della popolazione cui il vaccino verrebbe somministrato gratuitamente, includendo le persone dai 55 anni in su, nonché un anticipo cronologico della campagna stessa con inizio ad ottobre e non a novembre come di solito è previsto. Non è noto ancora se i soggetti vaccinati contro l'influenza nella

campagna dell'anno 2019-2020 abbiano avuto migliore out-come rispetto all'infezione da SARS-Cov 2, poiché queste valutazioni sono ancora in corso, ma queste scelte favorirebbero una più puntuale identificazione della Covid-19, qualora si ripresentasse, data la sovrapposizione di sintomi che talora hanno le due infezioni.

E' considerata molto opportuna anche la **vaccinazione anti-pneumococcica** nei soggetti di età maggiore di 65 anni, soprattutto con fattori di rischio o istituzionalizzati, per ridurre le sovrainfezioni batteriche e l'utilizzo di antibiotici che possono favorire resistenze. L'immunizzazione prevede l'uso di un vaccino pneumococcico coniugato seguito da una dose di vaccino polisaccaridico (PCV+PPSV) a distanza di almeno due mesi. Bisogna porre attenzione a non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini, perché ciò comporterebbe una più bassa risposta immune e ricordare che la vaccinazione anti-pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antiinfluenzale, ma può pure essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'antiinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata, secondo le attuali indicazioni, in dose singola una sola volta nella vita.

Inoltre, poiché l'immunità innata ha un ruolo importantissimo nel contrasto delle fasi infettive virali precoci, vi sono studi sull'utilizzo di vaccini che stimolano questo tipo di immunità (come per esempio il vaccino BCG antitubercolare) per verificare se possano potenziare la resistenza al contagio o ridurre la mortalità da Covid-19.

A cura di: dr.ssa Cristina Tarabbia, dr.ssa Giusi Barbera, dr.ssa Silvana Capasso, dr.ssa Donatella Zavaroni
(Comitato Scientifico Nazionale AIDM)