

## **COVID 19, la svolta del farmaco per l'artrite: Il Dottor Muratore spiega come funziona**



L'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), in collaborazione con l'Ema, (l'ente regolatorio europeo dei medicinali), ha messo in atto un iter veloce sull'uso di possibili soluzioni efficaci contro Covid-19 e ha dato il via libera a un farmaco che viene utilizzato dai reumatologi e che sembra salvifico. Sono diversi i farmaci già in uso che sono finiti sotto la lente d'ingrandimento dei ricercatori in lotta contro la grave malattia Covid-19, che porta chi ha un sistema immunitario più fragile alla morte. Il Favilavir, antivirale che ha mostrato una buona efficacia, è uno dei primi farmaci utilizzati contro il nuovo coronavirus, seguito da un farmaco per Ebola sviluppato da Gilead Sciences, Remdesivir. In questo periodo, oltre a un farmaco antimalarico, si sta prendendo in considerazione l'uso di Actemra (tocilizumab) della casa farmaceutica svizzera Roche, un anti-artrite che è stato già utilizzato in Italia e che sembra prevenire l'esplosione delle citochine come reazione del sistema immunitario (questa è una delle ragioni dell'insufficienza d'organo che si può rivelare letale per alcuni pazienti). Il dottor Maurizio Muratore è uno dei più importanti reumatologi della nostra regione: lui conosce molto bene questo farmaco e i suoi effetti, per questo lo abbiamo intervistato. La Puglia ha già ricevuto gratuitamente il farmaco Tocilizumab: non c'è stato tempo per il consueto periodo di sperimentazione, sappiamo solo che sta funzionando.

L'INTERVISTA AL REUMATOLOGO, DOTTOR MAURIZIO MURATORE

***Dottore, perché un farmaco per l'artrite reumatoide si sta dimostrando efficace nell'infezione del nuovo coronavirus?***

***Cosa succede all'organismo umano quando viene infettato da questo virus?***

“Per la maggior parte dei pazienti il COVID-19 inizia e finisce nei polmoni, perché, come l'influenza, i coronavirus sono malattie respiratorie. Si diffondono tipicamente mediante la tosse e gli starnuti delle persone infette, attraverso le micro-gocce che possono trasmettere il virus ai soggetti che si trovano a stretto contatto. Anche i coronavirus si manifestano con sintomi simili a quelli tipici dell'influenza: i pazienti possono presentare dapprima febbre e tosse, che progrediscono poi diventando polmonite o peggio.

I sintomi più comuni sono febbre (88%) e tosse secca (68%) spossatezza (38%), espettorazione del muco quando si tossisce (33%), respiro corto (18%), mal di gola (14%), mal di testa (14%), dolori muscolari (14%), brividi (11%) sono anch'essi comuni. Meno frequenti sono nausea e vomito (5%), naso chiuso (5%) e diarrea (4%). Il naso che cola non è un sintomo di Covid. Il 5% delle persone a cui è stata diagnosticata la Covid richiede la respirazione artificiale. La durata dall'inizio della malattia fino alla guarigione è in media da 3 a 6 settimane per questi pazienti gravi e critici (rispetto alle sole 2 settimane per i pazienti leggermente malati). Il nuovo virus è geneticamente identico per il 96% a un noto coronavirus dei pipistrelli e per l'86-92% a un coronavirus del pangolino. Pertanto, la trasmissione di un virus mutato dagli animali all'uomo è la causa più probabile della comparsa del nuovo virus. Il virus arrivando negli alveoli dei polmoni, li infetta e li rende incapaci di svolgere la loro funzione. Alcuni pazienti presentano insufficienza respiratoria per lo sviluppo della polmonite interstiziale e, a questo punto, l'organismo, per difendersi, attiva una risposta infiammatoria. Ma la reazione del sistema immunitario è eccessiva e questo crea un danno: viene rilasciato in maniera rapida un numero massiccio di quelle molecole chiamate citochine implicate nel processo di infiammazione, si parla di sindrome da rilascio di citochine, cytokine release syndrome, o tempesta di citochine, cytokine storms I pazienti sviluppano la polmonite in entrambi i polmoni, accompagnata da sintomi quali il respiro corto. L'uomo si affida al sistema immunitario quando si tratta di difendersi dalle minacce. Il sistema immunitario del nostro organismo, allarmato dalla presenza di un'invasione virale, si affretta a combattere la malattia inondando i polmoni con cellule immunitarie che

hanno il compito di eliminare il danno e riparare il tessuto polmonare. Quando lavora correttamente, questo processo infiammatorio è rigorosamente controllato e confinato solo alle aree infettate. Ma a volte il sistema immunitario va in tilt e queste cellule uccidono tutto quello che incontrano, incluso il tessuto sano. Il sistema immunitario provoca quindi in questi casi più danno che beneficio, Le citochine sono proteine usate dal sistema immunitario come segnali di allarme: esse radunano le cellule immunitarie sul sito dell'infezione. Le interleuchine sono proteine secrete da cellule del sistema immunitario (linfociti, cellule NK, fagociti, cellule dendritiche) e, in alcuni casi, anche da cellule endoteliali e cellule epiteliali durante la risposta immunitaria. Il termine interleuchina non deriva da inter-leucociti come si potrebbe interpretare, ma dal nome della città svizzera di Interlaken, dove un gruppo di ricercatori riuniti in una birreria conìò questo nome in omaggio alla città. Le cellule immunitarie quindi uccidono il tessuto infetto nel tentativo di salvare il resto dell'organismo. Ma durante un'infezione da coronavirus che sfugge al controllo, quando il sistema immunitario scarica citochine nei polmoni senza nessun criterio, l'azione delle cellule immunitarie da mirata diventa un tutti contro tutti. Le tempeste di citochine creano un'inflammatione che indebolisce i vasi sanguigni nei polmoni. L'IL-6 è un'interleuchina che agisce come citochina multifunzionale, sia pro-infiammatoria, sia anti-infiammatoria. È secreta dai linfociti T e dai macrofagi per stimolare la risposta immunitaria, ad esempio durante un'infezione o in seguito ad un trauma come una scottatura o altri danni tissutali che portino ad infiammazione. Proprio l'incremento dei livelli di IL-6 nel sangue è la causa che definisce l'evoluzione e la gravità dell'infezione COVID-19 determinata dal nuovo coronavirus”.

### ***Oggi però abbiamo una nuova speranza...***

“Fino ad oggi non esistono né un vaccino né terapie specifiche per combattere il nuovo Coronavirus SARS-CoV-2. Per la cura dei pazienti infetti finora sono stati utilizzati, in via sperimentale, diversi farmaci antivirali, ma pochi giorni fa la National Health Commission cinese ha inserito nelle linee guida per il trattamento dei casi gravi anche un farmaco antinfiammatorio. Si tratta di tocilizumab, approvato nel 2010 negli Stati Uniti un farmaco, utilizzato per la cura dell'artrite reumatoide, ha dimostrato di essere efficace nel trattamento della polmonite interstiziale causata dal Covid-19. L'artrite reumatoide (AR) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da un dolore cronico e progressivo a carico delle articolazioni e accompagnato, nelle forse più avanzate, da vera e propria deformità degli arti e disabilità. Attualmente nel trattamento per artrite reumatoide vengono utilizzati i farmaci biologici, che sono la più grande conquista terapeutica degli

ultimi vent'anni in ambito reumatologico, la malattia può rallentare il suo decorso fino ad andare in remissione e la qualità di vita dell'individuo migliora nettamente giorno dopo giorno. I farmaci biotecnologici detti anche biologici, sono così chiamati così perché derivano da una sorgente biologica. Ottenuti con tecniche di bioingegneria, sono in grado di neutralizzare le citochine, molecole prodotte da cellule immunocompetenti. Le citochine, responsabili dell'infiammazione tipica dell'artrite reumatoide, svolgono un ruolo importante nel provocare la distruzione articolare che caratterizza questa malattia e nel condizionarne l'evoluzione. Tra i farmaci biotecnologici c'è il Tocilizumab anch'esso indicato per il trattamento di pazienti adulti con artrite reumatoide attiva da moderata a grave i cui precedenti trattamenti con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), come metotrexato o medicinali noti come bloccanti del fattore di necrosi tumorale (TNF), che non hanno portato ai risultati sperati o non sono stati tollerati".

***Grazie a questi meccanismi che si innescano il tocilizumab può valere anche per la malattia covid-19, vero?***

"Il tocilizumab è stato realizzato in modo da legarsi al recettore di una molecola messaggera (citochina) presente nell'organismo, l'interleuchina-6.

Quest'ultima è coinvolta nella genesi dell'infiammazione ed è presente a livelli elevati nei pazienti con artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile sistemica, poliartrite idiopatica giovanile, arterite a cellule giganti e CRS. Impedendo all'interleuchina-6 di legarsi ai suoi recettori, il tocilizumab riduce l'infiammazione e altri sintomi delle suddette patologie... È un anticorpo monoclonale anti-IL-6 (aIL6R). Tocilizumab si lega ai recettori dell'IL-6, bloccando l'effetto pro-infiammatorio delle citochine dell'IL-6".

***Il farmaco è stato già sperimentato con successo in Italia, vero?***

"Grazie ad una collaborazione tra l'Azienda Ospedaliera dei Colli e Istituto Nazionale Tumori Irccs Fondazione Pascale, due pazienti affetti da polmonite severa Covid 19 sono stati trattati con tocilizumab primo ospedale ad utilizzare questo farmaco. 'Già a distanza di 24 ore dall'infusione, sono stati evidenziati incoraggianti miglioramenti soprattutto in uno dei due pazienti, che presentava un quadro clinico più severo' - spiegano Montesarchio e Ascierto. Ora la sperimentazione si è allargata ad oltre 50 pazienti in tutta Italia e nel giro di una settimana avremo un'indicazione più ampia. La situazione di emergenza ci spinge a usare subito il farmaco e lo possiamo fare anche perché la sia l'azienda che lo produce lo ha messo a disposizione

gratuitamente su richiesta dei medici e sia perché l'AIFA ha autorizzato l'utilizzo del farmaco. I risultati sono incoraggianti che fanno sperare tuttavia ogni caso, per ora, non possiamo illuderci perché non ci sono evidenze dirette che questo farmaco funzioni”.

***La speranza è che sia il farmaco della grande svolta, della vittoria che ci libererà da un incubo...***

“La speranza dei ricercatori è che, bloccando l'interleuchina 6, si riesca a fermare la tempesta di citochine. Il farmaco era già stato impiegato in Cina, dove era stato osservato un miglioramento delle condizioni di 20 pazienti con coronavirus su 21 trattati in circa 24-48 ore. Roche, la società che produce il farmaco, che nel mese di febbraio ha donato tocilizumab per un valore di circa 2 milioni di dollari, e comunque, giustamente, ha affermato che al momento non sono stati pubblicati studi clinici relativi all'utilizzo del farmaco contro le infezioni causate dalla malattia CoViD-19. Tutto questo ci fa sperare ma non dobbiamo illuderci. Il COVID-19 si sta diffondendo con una velocità sorprendente. Il contagio è causato da goccioline aero-trasmesse e altri portatori di infezione a stretto contatto con una persona infetta. La trasmissione per mezzo di aerosol sottili nell'aria su lunghe distanze non è una delle principali cause di diffusione. Le epidemie di COVID-19 in qualsiasi ambiente hanno conseguenze molto gravi; e ci sono ora forti prove che gli interventi non farmaceutici possono ridurre e persino interrompere la trasmissione. Queste misure devono comprendere l'individuazione e l'isolamento immediato dei casi, il rigoroso monitoraggio e la quarantena e l'impegno diretto della popolazione/della comunità. Pertanto stiamo a casa”.