

PAXLOVID PERCHÈ NON DECOLLA

Terapia antivirale, la minaccia di varianti resistenti è concreta

Agnese Codignola

L'utilizzo della terapia antivirale di Pfizer, il paxlovid, non decolla, nonostante i contagi continuino ad aumentare. I motivi, tra i virologi e i farmacologi, sono abbastanza chiari e, con ogni probabilità, non superabili. Non solo: a quelli già noti, potrebbe presto aggiungersi il più temuto: la resistenza. Ne parla Science, in un lungo articolo in cui riassume le conoscenze attuali, e spiega perché in molti ritengano l'insorgenza di varianti resistenti al paxlovid pressoché inevitabile. In alcuni test condotti in laboratorio, Sars-CoV 2 ha generato spontaneamente mutazioni che potrebbero farlo diventare del tutto o in parte insensibile al farmaco, e lo stesso ha fatto se sottoposto a diversi cicli di farmaco. Dopo qualche decina di cicli, la sua sensibilità cala anche di venti volte, e ciò lascia intravedere che cosa si teme, a fronte di milioni di cicli nei pazienti, soprattutto qualora questi non dovessero completare i cinque giorni previsti, o fossero immunodepressi e quindi meno capaci di far scendere la carica virale a livelli molto bassi.

Ma ciò che veramente preoccupa, al di là della teoria, è che, analizzando gli enormi database quali il Gisaid, dove sono depositate 10 milioni di sequenze di Sars-CoV2 di pazienti, sono già state trovate varianti resistenti, in alcuni casi emerse prima dell'introduzione del farmaco, e quindi spontanee: la minaccia sembra dunque più che concreta.

La possibile resistenza, soprattutto con omicron, si aggiunge al possibile effetto rebound, che interessa circa il 2% di chi assume il farmaco. In sintesi, poiché la molecola attiva che costituisce il paxlovid è il nirmatrelvir, un inibitore di un enzima virale (l'altra parte, il ritonavir, ne prolunga la durata), ciò che si ottiene è una sorta di congelamento del virus, che non può più replicarsi. In alcuni soggetti, però, una volta cessata l'assunzione della terapia, la replicazione ricomincia, e questo spiega il rebound (il ritorno della positività al tampone) che compare pochi giorni dopo una prima negativizzazione. E anche perché, secondo alcuni, lo si dovrebbe assumere per periodi di tempo più lunghi rispetto ai 5 giorni canonici per i quali, però, non sono stati resi noti i dati da Pfizer. Non solo. Come tutti gli antivirali di questo tipo, il paxlovid ha effetti collaterali che possono essere anche gravi, come i danni alla funzionalità renale o epatica, e può interagire con molti altri farmaci. Ciò spiega la cautela delle agenzie regolatorie e

la richiesta di verificare i parametri renali ed epatici, prima di somministrare il farmaco. Inoltre, percentuali variabili ma elevate di pazienti hanno lamentato alterazioni durature del senso del gusto, che risulta metallico e acido. Il tutto per una molecola che costa circa 700 euro a ciclo, anche se quasi ovunque è data gratuitamente ai malati.

È evidente che se si mettono insieme i possibili effetti collaterali, il rischio di resistenza e la necessità di iniziare la terapia entro pochissime ore dal contagio, il quadro che ne emerge è quello di un'arma in più contro il virus ma non della soluzione definitiva. Del resto, una conferma indiretta arriva dalla stessa azienda, che all'inizio del 2022 ha spontaneamente interrotto la sperimentazione sui pazienti a rischio medio-basso, forse perché il bilancio tra rischi, costi, benefici e condizioni di utilizzo pendeva inesorabilmente verso il segno negativo. E infatti, le indicazioni di Ema e Aifa specificano, con buona pace di alcuni opinionisti nostrani che spingono per un ampliamento delle prescrizioni, che il farmaco deve essere impiegato solo in persone considerate a elevato rischio di malattia grave, per esempio perché colpite da altre malattie, obese e così via. Resta il fatto che il paxlovid è la migliore terapia farmacologica oggi disponibile (gli anticorpi monoclonali agiscono in modo diverso e non sono farmaci): è molto più efficace del molnupiravir e del remdesivir, il primo approvato che, oltretutto, è in forma iniettabile.

© RIPRODUZIONE RISERVATA