



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**TESI DI LAUREA**

Tesi Sperimentale  
Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali

LA SOMMINISTRAZIONE PRECOCE DI BAMLANIVIMAB IN  
COMBINAZIONE CON ETESEVIMAB AUMENTA I BENEFICI DEL  
TRATTAMENTO DEL COVID-19:  
UN'ESPERIENZA NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA DALLA  
REGIONE LIGURIA

**Relatore**

Prof. Matteo Bassetti

**Correlatore**

Prof. Antonio Vena

**Candidato**

Alessandro Santagostino Barbone

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

## Indice

|  |    |
|--|----|
| <b>Abstract</b> .....  | 2  |
| <b>1. Introduzione</b> .....   | 4  |
| <b>1.1 Epidemiologia</b> .....   | 4  |
| <b>1.2 Clinica</b> .....   | 6  |
| <b>1.3 Valutazione del paziente nelle fasi iniziali della malattia</b> .....   | 10 |
| <b>1.4 Anticorpi Monoclonali</b> .....   | 11 |
| <b>1.5 Razionale dello studio e obiettivi</b> .....  | 13 |
| <b>2. Materiali e metodi</b> .....   | 14 |
| <b>2.1. Disegno dello studio</b> .....   | 14 |
| <b>2.2. Criteri di inclusione</b> .....  | 14 |
| <b>2.3. Raccolta dei dati e definizioni dello studio</b> .....   | 15 |
| <b>2.4. Outcomes dello studio</b> .....  | 18 |
| <b>2.5. Modalità di infusione della combinazione di Bamlanivimab ed Etesevimab</b> .....   | 18 |
| <b>2.6. Analisi statistica</b> .....   | 19 |
| <b>2.7. Considerazioni etiche</b> .....  | 20 |
| <b>3. Risultati</b> .....  | 20 |
| <b>3.1. Confronto tra la somministrazione dei monoclonali precoce e tardiva</b> .....  | 24 |
| <b>3.2. Mortalità complessiva a trenta giorni, necessità di ricovero in ospedale o necessità di ossigeno supplementare durante il periodo di follow up</b> ..... | 25 |
| <b>4. Discussione</b> .....  | 30 |
| <b>5. Conclusioni</b> .....  | 33 |
| <b>6. Bibliografia</b> .....   | 34 |

**Abstract:** Gli anticorpi monoclonali, come la combinazione di Bamlanivimab ed Etesevimab (BEC), sono stati proposti per i pazienti con malattia da coronavirus 2019 lieve o moderata (COVID-19). Tuttavia, pochi studi hanno valutato i fattori associati alla somministrazione precoce di BEC (entro i 5 giorni dall'inizio dei sintomi) o l'impatto del trattamento BEC precoce sull'evoluzione clinica dei pazienti. Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo includendo tutti i pazienti con COVID-19 che hanno ricevuto la BEC in tre ospedali della regione Liguria. L'endpoint primario era quello di studiare le variabili cliniche associate all'infusione precoce di BEC. Gli endpoint secondari erano (i) l'endpoint composito, costituito dalla necessità di ricovero in ospedale o necessità di ossigeno supplementare durante il periodo di follow-up di 30 giorni e (ii) la mortalità complessiva a 30 giorni. Un totale di 127 pazienti (età mediana 70 anni; 56,7% maschi) hanno ricevuto BEC. Di questi, 93 (73,2%) hanno ricevuto BEC entro 5 giorni dall'inizio dei sintomi (BEC precoce). I pazienti con un più alto indice di comorbilità Charlson erano più propensi a ricevere un trattamento precoce (odds ratio (OR) 1,60, 95% intervallo di confidenza (CI) 1.04-2.45;  $p = 0.03$ )

rispetto a quelli che riportavano febbre alla presentazione clinica della malattia (OR 0.26, 0.08-0.82;  $p = 0.02$ ).

La BEC precoce è stata associata ad una minore probabilità di ricovero in ospedale o di necessità di ossigeno supplementare (OR 0,19, 0,06-0,65;  $p = 0,008$ ). Cinque pazienti che hanno ricevuto la BEC precoce sono morti durante il periodo di follow-up, ma solo uno di loro per cause legate al COVID-19.

In conclusione, la combinazione di Bamlanivimab Etesevimab precoce è stata somministrata più frequentemente ai pazienti con un alto indice di comorbilità Charlson. Nonostante questo, la BEC precoce è stata associata ad un tasso inferiore di ricovero in ospedale o alla necessità di ossigeno supplementare rispetto alla somministrazione tardiva.

Questi risultati suggeriscono che gli sforzi dovrebbero concentrarsi sull'incoraggiamento dell'uso precoce della BEC nei pazienti con COVID-19 lieve-moderata a rischio di complicazioni.

## **1. Introduzione**

All'inizio di dicembre del 2019 sono stati identificati i primi casi di una polmonite sconosciuta a Wuhan, città principale della provincia di Hubei in Cina.

L'agente patogeno è stato identificato come un nuovo betacoronavirus a RNA che è attualmente chiamato *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) o COVID-19, avente una somiglianza filogenetica con il SARS-CoV [1].

### **1.1 Epidemiologia**

SARS-CoV-2 da Wuhan si è rapidamente diffuso in tutta la Cina provocando un'epidemia e assumendo successivamente una diffusione sempre più su larga scala a livello internazionale interessando tutti i continenti, tanto da essere dichiarato una pandemia globale dall'OMS l'11 marzo 2020 [2]. Il numero di casi confermati ha superato i 500 milioni, causando più di 6 milioni di morti a livello mondiale secondo i dati ufficiali dell'OMS. [3]

Stando alle prove attuali, il COVID-19 è principalmente trasmesso da persona a persona attraverso *droplets*, particelle virali rilasciate dalle secrezioni respiratorie entro un raggio di circa 2 metri quando una persona

infetta tossisce, starnutisce o parla [4]. Il contagio può avvenire anche se le mani di una persona sono contaminate da queste secrezioni o se si toccano superfici contaminate toccandosi poi gli occhi, il naso o la bocca, anche se non si ritiene che le superfici contaminate siano una delle principali vie di trasmissione [5,6].

Da un punto di vista epidemiologico, in un'analisi sistematica che ha calcolato il numero totale di infezioni acquisite in comunità attraverso indagini di sieroprevalenza in 53 Paesi prima della disponibilità dei vaccini, il tasso di mortalità per infezione (IFR, *infection fatality rate*) si è rivelato essere dello 0,005% nel primo anno di vita, è sceso allo 0,002% all'età di 7 anni, per poi aumentare esponenzialmente: 0,006% a 15 anni, 0,06% a 30 anni, 0,4% a 50 anni, 2,9% a 70 anni e 20% a 90 anni [7]. L'IFR mediano è diminuito dallo 0,47% nell'aprile 2020 allo 0,31% nel gennaio 2021.

Tra i pazienti ospedalizzati, il rischio di andare incontro ad una forma di malattia critica o fatale è elevato tra i soggetti non vaccinati [8] e il tasso di mortalità ospedaliera associato al COVID-19 è generalmente più alto di quello dell'influenza [9].

Nel corso della pandemia, è poi stata riportata una diminuzione dei tassi di mortalità ospedaliera, anche prima dell'introduzione diffusa dei vaccini [10]. Questo fatto è dovuto probabilmente ad un miglioramento nelle pratiche di assistenza clinica per il COVID-19 e ad una migliore distribuzione delle risorse quando gli ospedali non risultano saturi, nonché nelle capacità di gestione dei pazienti.

## **1.2 Clinica**

SARS-CoV-2 presenta una variabilità clinica ed un decorso estremamente eterogenei.

Una *review* condotta prima dell'introduzione dei vaccini per COVID-19 ha stimato che il 33% delle persone con infezione da SARS-CoV-2 non sviluppa mai sintomi [11].

Per quanto riguarda il periodo di incubazione, generalmente rientra nei 14 giorni dall'esposizione, con una gran parte dei casi che si manifesta dopo i primi tre o cinque giorni dal contatto col virus [12].

La malattia sintomatica varia da lieve a critica, anche se la maggior parte delle infezioni non è solitamente grave [13].

In particolare, un rapporto eseguito dal Centro Cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie, che durante i primi mesi della pandemia ha incluso circa 44.500 pazienti con infezione confermata, ha rilevato i seguenti dati [14]:

-La malattia lieve e moderata (polmonite assente o lieve) è stata riportata nell'81% dei casi.

-La malattia grave (ad esempio, con dispnea, ipossia o coinvolgimento polmonare >50% alla diagnostica per immagini entro 24-48 ore) è stata riportata nel 14% dei casi.

-La malattia critica (ad esempio, insufficienza respiratoria, shock o disfunzione multiorgano) è stata segnalata nel 5% dei casi.

-Il tasso complessivo di mortalità era del 2,3%; non sono stati segnalati decessi tra i casi non critici.

Questi dati sono stati confermati anche da successivi studi eseguiti anche dal CDC degli Stati Uniti, che hanno rilevato percentuali simili.

I sintomi più frequenti riportati inizialmente nel corso della malattia da COVID-19 sono febbre, tosse, dispnea descritta come affanno respiratorio,

mialgie, confusione, cefalea, faringodinia, rinorrea, anosmia e meno frequentemente disturbi gastrointestinali quali diarrea, nausea e vomito [1,5].

Alcuni pazienti con sintomi inizialmente lievi o moderati possono progredire ed aggravarsi con complicanze nel corso di una settimana ed eventualmente andare incontro ad *exitus* [15]. In uno studio su 138 pazienti ricoverati a Wuhan per polmonite da SARS-CoV-2, la dispnea si è sviluppata dopo una media di cinque giorni dall'inizio dei sintomi e il ricovero in ospedale è avvenuto dopo una media di sette giorni [16].

Le complicanze descritte sono diverse [17]:

- Insufficienza respiratoria: la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è la principale complicanza nei pazienti con malattia grave e può manifestarsi poco dopo l'inizio della dispnea.
- Complicanze cardiache e cardiovascolari quali aritmie, lesioni miocardiche, insufficienza cardiaca e shock.
- Complicanze tromboemboliche: il tromboembolismo venoso, compresa la trombosi venosa profonda estesa e l'embolia polmonare, è comune nei pazienti con malattia grave da COVID-19, in particolare tra i pazienti ricoverati in terapia intensiva (ICU), tra i quali i tassi

riportati variano dal 10 al 40%. Sono stati segnalati anche eventi trombotici arteriosi, tra cui ictus acuto (anche in pazienti di età inferiore a 50 anni senza fattori di rischio) e ischemia degli arti.

- Complicanze neurologiche: l'encefalopatia è una complicanza comune del COVID-19, in particolare tra i pazienti in condizioni critiche. Ictus, disturbi del movimento, deficit motori e sensoriali, atassia e convulsioni si verificano meno frequentemente.
- Sovra infezioni batteriche e fungine.
- Complicanze infiammatorie: alcuni pazienti con COVID-19 grave presentano tra le evidenze di laboratorio una risposta infiammatoria esuberante, con febbre persistente, marcatori infiammatori elevati (ad esempio, D-dimero, ferritina) e citochine proinfiammatorie elevate; queste anomalie di laboratorio sono state associate soprattutto a forme di malattia critica e fatale.

Da un punto di vista laboratoristico poi sono di frequente riscontro linfopenia, trombocitopenia, leucopenia con incremento degli indici di flogosi e del D-dimero [1].

### **1.3 Valutazione del paziente nelle fasi iniziali della malattia**

L'entità della presentazione clinica della malattia e il susseguirsi delle complicanze dipende da diversi fattori di rischio quali l'età avanzata [18,21,23], l'obesità [23,24] e alcune condizioni mediche, come l'ipertensione, la malattia polmonare cronica ostruttiva, la malattia renale cronica o malattie immunologiche. Queste condizioni sono state associate ad un maggior rischio di progressione della malattia ed alla necessità di ricovero in ospedale [19,21,25,26].

Risulta pertanto di fondamentale importanza effettuare una corretta stratificazione del rischio. L'obiettivo è individuare tra i pazienti sintomatici per COVID-19, con una malattia che varia da lieve a moderata, coloro che possano beneficiare di un trattamento specifico in modo tale da arrestare la progressione del COVID-19 in fase iniziale.

Ad oggi possiamo annoverare fra i trattamenti per forme di malattia da lievi a moderate e con presenza di fattori di rischio per una progressione a malattia grave, sia molecole antivirali come Nirmatrelvir-Ritonavir, Remdesvir e Molunpinavir, sia specifici anticorpi monoclonali.

## 1.4 Anticorpi Monoclonali

Gli anticorpi monoclonali (mAbs) sono proteine ricombinanti che possono derivare da cellule B di pazienti convalescenti o da topi umanizzati. Lo screening ad alta produttività di queste cellule B permette l'identificazione di anticorpi con la necessaria specificità e affinità per legarsi al virus e bloccarne l'ingresso. Questi mAbs sono definiti "neutralizzanti" e possono essere usati come un tipo di immunoterapia passiva per minimizzare la virulenza. [27]

L'epitopo antigenico primario del virus SARS-CoV-2 è la proteina spike (S). La proteina S facilita il legame e la fusione alle cellule bersaglio dopo aver agganciato sulla superficie cellulare il recettore *angiotensin- converting enzyme 2* (ACE2), che si trova sulle cellule del sistema respiratorio, gastrointestinale e dell'endotelio [28]. Gli anticorpi diretti contro la proteina S possono neutralizzare la capacità del virus di legarsi e fondersi con la cellula ospite bersaglio.

Bamlanivimab ed Etesevimab sono potenti anticorpi monoclonali neutralizzanti anti-spike (proteina S) che sono stati derivati da due pazienti distinti, guariti rispettivamente dall'America e dalla Cina [29,30].

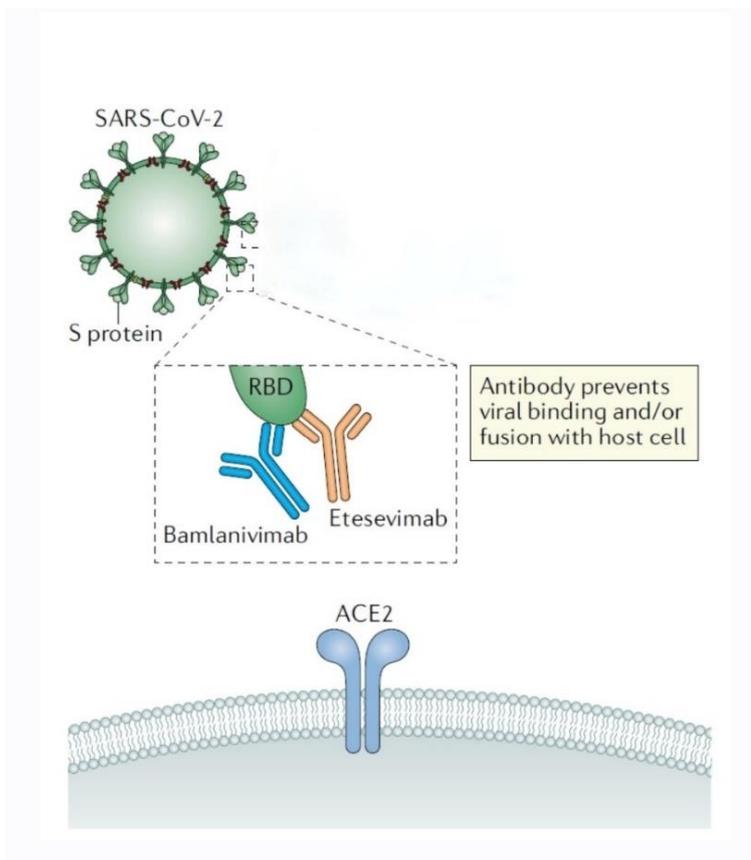


Immagine 1: Gli anticorpi monoclonali neutralizzanti (mAbs) sviluppati per combattere il COVID-19 sono stati generati contro il dominio di legame del recettore (*receptor binding domain*, RBD) della proteina spike (S) del SARS- CoV-2. I mAbs anti-RBD prevengono il legame della proteina S al recettore ACE2, sulle cellule ospiti bersaglio. Bamlanivimab lega un epitopo sul RBD sia nella sua conformazione aperta sia nella sua conformazione chiusa, Etesevimab si lega alla conformazione up/active del RBD. Bamlanivimab ed Etesevimab si legano a epitopi distinti, ma sovrapposti, all'interno del RBD della proteina S del SARS-CoV-2 [27].

## **1.5 Razionale dello studio e obiettivi**

Studi recenti hanno dimostrato che la somministrazione di una combinazione di Bamlanivimab ed Etesevimab (BEC) per il COVID-19 riduce la carica virale e la durata dei sintomi, oltre a prevenire eventuali ospedalizzazioni [31,32].

La fisiopatologia del COVID-19 suggerisce che inibire la replicazione virale il più presto possibile dopo l'inizio dell'infezione potrebbe ridurre l'intensità dei sintomi clinici [33,34]. Pertanto, i nostri obiettivi principali miravano ad indagare (i) le variabili cliniche associate alla somministrazione precoce di BEC e (ii) se a seguito della somministrazione precoce di BEC sia stata rilevata una riduzione della percentuale di ricovero ospedaliero o di somministrazione di ossigeno o di mortalità complessiva a 30 giorni.

## **2. Materiali e metodi**

### **2.1. Disegno dello studio**

Questo studio di coorte retrospettivo multicentrico è stato eseguito nei tre principali ospedali terziari della regione Liguria (Policlinico San Martino di Genova, Ospedale Sant'Andrea di La Spezia e Ospedale di Sanremo) tra il 18 marzo 2021 e il 18 aprile 2021. Questi tre ospedali sono il punto di riferimento complessivamente per circa 700.000 abitanti liguri; tutte le strutture offrono un servizio di consulenza infettivologica h 24 e sono centri di riferimento per COVID-19.

### **2.2. Criteri di inclusione**

Gli adulti non ospedalizzati (con età  $\geq 18$  anni) venivano inclusi se (i) avevano un'infezione da SARS-CoV-2 confermata attraverso reazione a catena della polimerasi (PCR); (ii) avevano segni/sintomi attribuibili al COVID-19 insorti nei 10 giorni precedenti l'infusione di BEC; (iii) avevano ricevuto BEC per la malattia lieve o moderata e (iv) avevano almeno una caratteristica (indice di massa corporea, BMI  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>) o una condizione medica sottostante (insufficienza renale terminale in fase dialitica; diabete mellito 2 scarsamente controllato, con emoglobina glicata  $\geq 9\%$  o danno

d'organo legato al diabete; immunodeficienza primaria o acquisita; malattia cardiovascolare, malattia cerebrovascolare, compresa l'ipertensione con danno d'organo secondario; malattia polmonare ostruttiva cronica o altre malattie polmonari croniche) associate con un aumentato rischio di COVID-19 grave [35]. I pazienti ospedalizzati sono stati esclusi dal presente studio, ad eccezione di quelli che erano stati ricoverati per motivi diversi dal COVID-19 (ad esempio procedura chirurgica elettiva) e che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione.

### **2.3. Raccolta dei dati e definizioni dello studio**

I seguenti dati sono stati raccolti nelle cartelle cliniche dei pazienti al momento del trattamento con BEC: età in anni; sesso; malattie sottostanti (sia separatamente che riassunte per mezzo dell'indice di comorbilità Charlson [36]); data di insorgenza della malattia; segni e sintomi (febbre, tosse, dispnea, artralgia-mialgia, astenia, cefalea, diarrea e ageusia o anosmia). Per quanto riguarda l'evoluzione clinica, sono state valutate durante un periodo di follow-up di 30 giorni a partire dall'infusione di BEC le seguenti variabili: necessità di ricovero in ospedale, necessità di ossigeno supplementare e stato di sopravvivenza o morte.

La data di insorgenza della malattia è stata definita come la data in cui i segni o i sintomi relativi alla malattia sono stati notati e riferiti per la prima volta dal paziente. I pazienti sono stati considerati affetti da COVID-19 lieve in presenza di sintomi lievi (febbre, tosse) senza dispnea [37]. La malattia moderata è stata definita come evidenza clinica o radiologica di infezione del tratto respiratorio inferiore con saturazione di ossigeno  $\geq 94\%$  [37].

Secondo l'autorizzazione per l'uso in emergenza (EUA) degli anticorpi monoclonali da parte della Food and Drug Administration (FDA), le seguenti caratteristiche o condizioni mediche sottostanti sono state considerate associate ad un aumento del rischio di malattia grave da COVID-19:

- BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>
- Malattia renale cronica
- Diabete mellito
- Almeno 65 anni di età
- Immunosoppressione
- Almeno 55 anni di età con malattie cardiovascolari (CVD), ipertensione o malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO)/malattia respiratoria cronica [35].

L'uso di ossigeno supplementare è stato definito come la somministrazione di ossigeno con qualsiasi modalità, comprese cannule nasali, maschera, ventilazione non invasiva a pressione positiva o ventilazione meccanica, ed è stato considerato se mantenuto per più di 4 ore. L'ossigeno supplementare è stato somministrato in accordo ad un protocollo clinico standardizzato e condiviso da tutti i centri partecipanti solo se i pazienti presentavano una PaO<sub>2</sub> <60 mmHg a riposo in aria ambiente.

L'immunodeficienza secondaria è stata definita dalla presenza di tumori solidi o ematologici attivi, trapianto di organi solidi o di cellule staminali, infezione da HIV o malattia autoimmune che richiedeva una terapia immunosoppressiva.

Il decesso è stato considerato correlato a COVID-19 quando (i) era dovuto a un COVID-19 clinicamente compatibile con la malattia grave/critica di COVID-19, (ii) non è stata ritrovata una causa alternativa chiara di morte e (iii) non è stato rilevato un periodo di completa guarigione tra la malattia e la morte.

## **2.4. Outcomes dello studio**

Per tutti i pazienti, il follow-up è terminato 30 giorni dopo l'infusione di BEC. I dati sull'evoluzione clinica sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche dell'ospedale o da una visita virtuale eseguita telefonando ai pazienti. Ai fini di questo studio, l'infusione di BEC entro 5 giorni dall'inizio della malattia è stata considerata a priori (prima di iniziare l'analisi dei dati) un trattamento precoce. L'endpoint primario era quello di indagare una correlazione tra il ricevere un'infusione precoce di BEC e le variabili cliniche dei pazienti raccolte al momento della diagnosi di COVID-19. Gli endpoint secondari erano (i) l'endpoint composito costituito dalla necessità di ricovero in ospedale o necessità di ossigeno supplementare durante il periodo di follow-up di 30 giorni e (ii) la mortalità complessiva a 30 giorni.

## **2.5. Modalità di infusione della combinazione di Bamlanivimab ed Etesevimab**

Secondo le istruzioni del produttore, Bamlanivimab ed Etesevimab sono stati somministrati insieme come una singola infusione endovenosa; a tutti i pazienti è stata somministrata la dose autorizzata di 700 mg di Bamlanivimab e 1400 mg di Etesevimab [35]. I pazienti con insufficienza renale o epatica non hanno avuto necessità di adeguamenti delle dosi.

## **2.6. Analisi statistica**

Le variabili quantitative sono espresse come mediana e intervallo interquartile (IQR), e le variabili qualitative come numero e percentuale. Le variabili qualitative sono state confrontate usando il  $\chi^2$  e il test esatto di Fisher, come appropriato. Le variabili quantitative sono state confrontate utilizzando il test di somma di rango di Wilcoxon. I dati mancanti per ogni variabile sono stati esclusi dal denominatore. La regressione logistica è stata utilizzata (i) per determinare i fattori clinici (raccolti al momento dell'infusione di BEC) indipendentemente associati alla somministrazione precoce di BEC e (ii) per determinare se presente una correlazione tra BEC precoce e una migliore evoluzione clinica della malattia. Per tutte le analisi di regressione, abbiamo prima eseguito un'analisi univariata per identificare l'associazione con ogni risultato di interesse. Il genere e il sesso sono stati forzati in ogni modello. Le variabili con un p-value di 0,20 in ogni analisi univariabile sono state mantenute nei modelli finali se sono rimaste significativamente associate all'esito con un p-value <0,05. Gli odds ratio (OR) sono stati stimati attraverso l'analisi della regressione logistica e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) sono stati stimati per valutare la forza

dell'associazione. Le analisi sono state condotte utilizzando SPSS per Windows, versione 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### **2.7. Considerazioni etiche**

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico della Regione Liguria (N.CER Liguria 114/2020-ID10420). Il consenso informato scritto è stato fornito da tutti i partecipanti allo studio.

## **3. Risultati**

Durante il periodo dello studio, 127 pazienti con COVID-19 lieve o moderato hanno ricevuto il trattamento con la combinazione di Bamlanivimab ed Etesevimab e sono stati inclusi nella presente analisi. Le caratteristiche cliniche della popolazione in studio sono riportate nella tabella 1.

L'età mediana (IQR) era di 70 anni (59-78) e il 56,7% erano maschi. La maggior parte dei pazienti aveva comorbidità multiple con un indice di comorbidità Charlson mediano (IQR) di 1 (0-2). Di questi, il 50,4% aveva una storia di malattia cardiovascolare e il 22,0% aveva una malattia

polmonare cronica ostruttiva. Trentatré pazienti (26,0%) avevano un BMI uguale o superiore a 35 kg/m<sup>2</sup>.

I sintomi più riportati della malattia COVID-19 alla presentazione iniziale erano febbre (59,8%), tosse (50,4%) e astenia (27,6%).

Tabella 1. Confronto dei dati demografici e dei dati clinici di base tra i pazienti che ricevono una terapia combinata di Bamlavinimab ed Etesevimab precoce (n = 93) o tardiva (n = 34) (analisi univariata e multivariata).

| CARATTERISTICHE                              | Totale<br>N=127<br>(%) | Analisi univariata             |                               |             | Analisi multivariata |             |
|--|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------|-------------|
|  |                        | Gruppo<br>tardivo<br>N= 34 (%) | Gruppo<br>precoce<br>N= 93(%) | Valore<br>P | OR (IC<br>95%)       | Valore<br>P |
| <b>Età, anni</b>                             | 70 (59-78)             | 69 (51-76)                     | 71 (62-78)                    | 0.18        | 1.21 (0.47-<br>3.31) | 0.68        |
| <b>Sesso maschile</b>                        | 72 (56.7)              | 18 (52.9)                      | 54 (58.1)                     | 0.68        | 1.00 (0.97-<br>1.04) | 0.65        |
| <b>Comorbidità</b>                           |                        |                                |                               |             |                      |             |
| <b>Malattia cardiovascolare</b>              | 64 (50.4)              | 14 (41.2)                      | 50 (53.8)                     | 0.23        | -                    |             |
| <b>Obesità (BMI&gt;35)</b>                   | 33 (26.0)              | 8 (23.5)                       | 25 (26.9)                     | 0.82        | -                    |             |
| <b>Malattia polmonare ostruttiva cronica</b> | 28 (22.0)              | 4 (11.8)                       | 24 (25.8)                     | 0.14        | 2.75 (0.76-<br>9.93) | 0.12        |
| <b>Diabete mellito</b>                       | 22 (17.3)              | 5 (14.7)                       | 17 (18.3)                     | 0.79        | -                    |             |
| <b>Malattia cerebrovascolare</b>             | 24 (18.9)              | 9 (26.5)                       | 15 (16.1)                     | 0.21        | -                    |             |
| <b>Immunodeficienza secondaria</b>           | 19 (15.0)              | 5 (14.7)                       | 14 (15.1)                     | 1           | -                    |             |
| <b>Malattia renale cronica</b>               | 11 (8.7)               | 4 (11.8)                       | 7 (7.5)                       | 0.48        | -                    |             |
| <b>Indice di comorbidità di Charlson</b>     | 1 (0-2)                | 0 (0-1)                        | 1 (1-3)                       | 0.003       | 1.60(1.04-<br>2.45)  | <b>0.03</b> |

|  |            |           |           |        |             |             |
|--|------------|-----------|-----------|--------|-------------|-------------|
| <b>Scala McCabe</b>                                |            |           |           |        |             |             |
| <b>Non fatale</b>                                  | 109 (85.4) | 34 (100)  | 75 (80.6) | 0.003  | -           | -           |
| <b>Ultimamente fatale</b>                          | 14 (11.0)  | 0         | 14 (15.1) | 0.02   | -           | -           |
| <b>Rapidamente fatale</b>                          | 4 (3.1)    | 0         | 4 (4.3)   | 0.57   | -           | -           |
| <b>Caratteristiche cliniche alla presentazione</b> |            |           |           |        |             |             |
| <b>Febbre (Tc&gt;37,3)</b>                         | 76 (59.8)  | 29 (85.3) | 47 (50.5) | <0.001 | 0.26 (0.08- | <b>0.02</b> |
| <b>Tosse</b>                                       | 64 (50.4)  | 21 (61.8) | 43 (46.2) | 0.16   | 0.82)       | 0.25        |
| <b>Astenia</b>                                     | 35 (27.6)  | 12 (35.3) | 23 (24.7) | 0.27   | 0.57 (0.22- | -           |
| <b>Cefalea</b>                                     | 22 (17.3)  | 4 (11.8)  | 18 (19.4) | 0.43   | 1.42)       | -           |
| <b>Artralgia-mialgia</b>                           | 19 (15.0)  | 6 (17.6)  | 13 (14.0) | 0.59   | -           | -           |
| <b>Diarrea</b>                                     | 11 (8.7)   | 4 (11.8)  | 7 (7.5)   | 0.48   | -           | -           |
| <b>Ageusia o anosmia</b>                           | 10 (7.9)   | 4 (11.8)  | 6 (6.5)   | 0.46   | -           | -           |
| <b>Dispnea</b>                                     | 9 (7.1)    | 3 (8.8)   | 6 (6.5)   | 0.70   | -           | -           |

### **3.1. Confronto tra la somministrazione dei monoclonali precoce e tardiva**

Quasi tre quarti (75,6%) di tutti i pazienti che hanno ricevuto la BEC sono stati valutati in regime ambulatoriale, mentre i restanti pazienti hanno ricevuto gli anticorpi monoclonali in regime di ricovero perché la diagnosi di COVID-19 è stata fatta durante un ricovero richiesto per altri motivi medici. Nel complesso, il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi alla terapia con BEC è stato di 4 giorni (IQR 2-6 giorni), con 93 pazienti (73,2%) che hanno ricevuto BEC entro 5 giorni dall'inizio dei sintomi. Dei restanti pazienti, 34 (26,8%) hanno ricevuto il trattamento più di 5 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Le analisi univariate e multivariate dei fattori associati alla somministrazione precoce di BEC sono descritte nella tabella 1. Nell'analisi multivariata, l'indice di comorbidità Charlson è stato l'unico fattore associato alla somministrazione precoce di BEC (OR 1,60; 95% CI 1,04-2,45;  $p = 0,03$ ). Al contrario, la febbre al momento dell'esordio clinico della malattia era inversamente associata alla somministrazione precoce di BEC (OR 0,26, 95% CI 0,08-0,82;  $p = 0,02$ ).

### **3.2. Mortalità complessiva a trenta giorni, necessità di ricovero in ospedale o necessità di ossigeno supplementare durante il periodo di follow up**

In totale, 19 dei 127 pazienti (15,0%) hanno avuto necessità di ricovero in ospedale oppure hanno avuto necessità di ossigeno supplementare durante il periodo di follow-up di 30 giorni (tabella 2). I fattori associati alla necessità di ricovero in ospedale o di ossigeno supplementare nell'analisi univariata (Tabella 3) erano: l'età avanzata ( $p = 0,02$ ), la malattia cerebrovascolare ( $p = 0,01$ ) e una somministrazione tardiva di BEC ( $p = 0,01$ ). Nell'analisi multivariata (tabella 3), la BEC precoce è rimasta l'unico fattore associato a minore probabilità di ricovero in ospedale o necessità di ossigeno supplementare (OR 0,19; 95% CI 0,06-0,65;  $p = 0,008$ ). Al contrario, la dispnea all'esordio clinico di malattia era significativamente associata ad una maggiore probabilità di ricovero in ospedale o di necessità di ossigeno supplementare (OR 5,58; 95% CI 1,03-30,45;  $p = 0,04$ ). Dopo 30 giorni dall'infusione di BEC, il tasso di mortalità complessivo della popolazione in studio è stato del 3,9% (5/127). Tutti i pazienti deceduti hanno contratto il COVID-19 durante il loro ricovero in ospedale a causa di altri motivi medici. Tutti hanno ricevuto un'infusione precoce di BEC, ma solo in un caso il decesso è stato considerato correlato al COVID-19 (Tabella 4).

Tabella 2. Confronto del regime di cura e dei risultati clinici dei pazienti che hanno ricevuto una terapia combinata precoce (n = 93) o tardiva (n = 34) di Bamlavinimab ed Etesevimab.

| <b>CARATTERISTICHE</b>                         | <b>Totale<br/>N=127 (%)</b> | <b>Gruppo<br/>tardivo<br/>N= 34 (%)</b> | <b>Gruppo<br/>precoce<br/>N= 93(%)</b> | <b>Valore<br/>P</b> |
|--|-----------------------------|---|--|---------------------|
| <b>Regime di cura</b>                          |                             |   |  |                     |
| Ambulatorio                                    | 96 (75.6)                   | 31 (91.2)                               | 65 (69.9)                              | 0.18                |
| Reparto ospedaliero                            | 31 (24.4)                   | 3 (8.8)                                 | 28 (30.1)                              |                     |
| <b>Necessità di ricovero ospedaliero*</b>      | 10/97 (10.3)                | 7/31 (22.6)                             | 3/66 (4.5)                             | <b>0.01</b>         |
| <b>Necessità di ossigeno supplementare</b>     |                             |   |  |                     |
| Qualsiasi ossigeno supplementare               | 17 (13.4)                   | 9 (26.5)                                | 8 (8.6)                                | <b>0.02</b>         |
| Ventilazione a pressione positiva non invasiva | 4 (3.1)                     | 3 (8.8)                                 | 1 (1.1)                                | 0.06                |
| Ventilazione artificiale                       | 0                           | 0                                       | 0                                      | -                   |
| <b>Evoluzione clinica sfavorevole</b>          | 19 (15.0)                   | 10 (24.9)                               | 9 (9.7)                                | <b>0.01</b>         |
| <b>Mortalità complessiva a 30 giorni</b>       | 5 (3.9)                     | 0                                       | 5 (5.4)                                | 0.32                |

\* Per i pazienti che hanno ricevuto la BEC in regime ambulatoriale, un esito clinico sfavorevole è stato osservato in 7 su 31 nel gruppo tardivo (22,6%) rispetto a 4 su 65 nel gruppo precoce (6,2%, p = 0,03). Per i pazienti che hanno ricevuto la BEC in regime di ricovero ospedaliero, l'esito clinico sfavorevole è stato osservato in 3 su 3 (100%) pazienti nel gruppo tardivo rispetto a 5 su 28 pazienti nel gruppo precoce (17,9%, p = 0,01)

Tabella 3. Analisi univariata e multivariata dei fattori associati al cattivo esito clinico

| CARATTERISTICHE   | Analisi univariata         |  |             | Analisi multivariata |                 |             |
|---|----------------------------|--|-------------|----------------------|-----------------|-------------|
|   | Miglioramento<br>N=108 (%) | Evoluzione<br>clinica<br>sfavorevole<br>N=19 (%) | Valore<br>P | OR<br>95%            | (IC             | Valore<br>P |
| <b>Età, anni (mediana, IQR)</b>                             | 70 (57-76)                 | 76 (68-83)                                       | 0.02        | 1.03                 | (0.98-<br>1.09) | 0.20        |
| <b>Sesso maschile</b>                                       | 60 (55.6)                  | 12 (63.2)  | 0.62        | 2.35                 | (0.71-<br>7.77) | 0.16        |
| <b>Malattia di base</b>                                     |                            |  |             |                      |                 |             |
| Malattia cardiovascolare                                    | 53 (49.1)                  | 11 (57.9)  | 0.62        | -                    |                 |             |
| Obesità (BMI>35)  | 31 (28.7)                  | 2 (10.5)   | 0.15        | 0.45                 | (0.06-<br>3.02) | 0.41        |
| Diabete mellito   | 18 (16.7)                  | 4 (21.1)   | 0.74        | -                    |                 |             |
| Malattia polmonare ostruttiva cronica                       | 22 (20.4)                  | 6 (31.6)   | 0.36        | -                    |                 |             |
| Malattia cerebrovascolare                                   | 16 (14.8)                  | 8 (42.1)   | 0.01        | 2.84                 | (0.84-<br>9.63) | 0.09        |
| Malattia renale cronica                                     | 9 (8.3)                    | 2 (10.5)   | 0.67        | -                    |                 |             |
| Immunodeficienza secondaria                                 | 17 (15.7)                  | 2 (10.5)   | 0.73        | -                    |                 |             |
| <b>Indice di comorbidità di Charlson<br/>(mediana, IQR)</b> | 1 (0-2)                    | 1 (1-3)  | 0.27        | -                    |                 | -           |
| <b>Scala Mc Cabe</b>  |                            |  |             |                      |                 |             |
| Non fatale  | 94 (87.0)                  | 15 (78.9)  | 0.47        | -                    |                 | -           |

|                                |           |           |      |                   |       |
|--------------------------------|-----------|-----------|------|-------------------|-------|
| Ultimamente fatale             | 12 (11.1) | 2 (10.5)  | 1    | -                 |       |
| Rapidamente fatale             | 2 (1.9)   | 2 (10.5)  | 0.10 | 4.38 (0.42-45.06) | 0.21  |
| <b>Segni e sintomi</b>         |           |           |      |                   |       |
| Febbre (Tc>37,3)               | 64 (59.3) | 12 (63.2) | 0.80 | -                 |       |
| Tosse                          | 53 (49.1) | 11 (57.9) | 0.62 | -                 |       |
| Astenia                        | 30 (27.8) | 5 (26.3)  | 1    | -                 |       |
| Cefalea                        | 19 (17.6) | 3 (15.8)  | 1    | -                 |       |
| Artralgia-mialgia              | 18 (16.7) | 1 (5.3)   | 0.30 | -                 |       |
| Diarrea                        | 8 (7.4)   | 3 (15.8)  | 0.21 | -                 |       |
| Ageusia e anosmia              | 9 (8.3)   | 1 (5.3)   | 1    | 5.58 (1.03-30.45) |       |
| Dispnea                        | 6 (5.6)   | 3 (15.8)  | 0.13 |                   | 0.04  |
| BEC precoce ( $\leq 5$ giorni) | 84 (77.8) | 9 (47.4)  | 0.01 | 0.19 (0.06-0.65)  | 0.008 |

Tabella 4. Descrizione dei pazienti che sono morti dopo l'infusione di BEC.

| <b>Età (anni)/ sesso</b> | <b>Comorbidity sottostanti</b>  | <b>Motivo del Ricovero ospedaliero</b>  | <b>Tempo trascorso tra la diagnosi di COVID-19 e Infusione di BEC</b> | <b>Sviluppo di malattie gravi/critiche</b> | <b>Recupero completo tra malattia da Covid-19 e morte</b>       | <b>Causa ultima della morte</b>    |
|--------------------------|---|---|---|--|---|------------------------------------|
| 89/M                     | Insufficienza cardiaca di classe III NYHA; carcinoma prostatico; Morbo di Alzheimer               | Insufficienza cardiaca acuta con edema polmonare.   | 1 giorno  | No   | No  | Danno renale acuto                 |
| 89/M                     | Demenza associata al morbo di Parkinson; BPCO   | Frattura dell'anca sinistra a causa di caduta accidentale.  | 1 giorno  | Sì   | No  | Decesso correlato al Covid-19      |
| 87/F                     | Linfoma di Hodgkin in stadio IV in cure palliative; Iperensione                                   | Rettorragia a causa di trombocitopenia.   | 1 giorno  | No   | No  | Malattia ematologica avanzata      |
| 85/F                     | Insufficienza cardiaca; ictus ischemico acuto   | Nuovo episodio di fibrillazione atriale ad alta frequenza cardiaca associata ad insufficienza cardiaca acuta. | 1 giorno  | No   | No  | Insufficienza cardiaca refrattaria |
| 83/M                     | Carcinoma gastrico con carcinomatosi peritoneale, chemioterapia; Demenza su base cerebrovascolare | Dolore addominale   | 0   | No   | Sì (la morte è avvenuta 30 giorni dopo la diagnosi di Covid-19) | Carcinoma gastrico avanzato        |

#### **4. Discussione**

Questi risultati suggeriscono che la combinazione di Bamlanivimab ed Etesevimab è efficace per il trattamento di pazienti con COVID-19 lieve e moderato che sono ad alto rischio di progressione della malattia. Inoltre, il nostro studio fornisce prove che suggeriscono che i benefici maggiori possono essere ottenuti con il trattamento di tali pazienti entro i primi 5 giorni dall'inizio della malattia, mostrando anche una minore necessità di ricovero in ospedale e una minore necessità di ossigeno supplementare.

In virtù delle informazioni in nostro possesso questo è stato il primo studio eseguito in un gruppo di pazienti non selezionati che si è concentrato specificamente sugli esiti clinici associati alla somministrazione di Bamlanivimab ed Etesevimab e sugli effetti del trattamento precoce.

Il nostro studio comprende un campione relativamente ampio di pazienti in tre diversi ospedali e può quindi essere considerato rappresentativo dell'attuale pratica clinica nel COVID-19 lieve e moderato. Bamlanivimab ed Etesevimab sono due anticorpi monoclonali che sono specificamente diretti contro siti di legame, diversi ma sovrapposti, del recettore della proteina spike di SARS-CoV-2, bloccando così il suo attacco al recettore

umano ACE2 [7,8]. Precedenti studi che valutavano Bamlanivimab ed Etesevimab somministrati insieme hanno dimostrato che tale combinazione ha diminuito significativamente la carica virale del SARS-CoV-2, nonché la necessità di ricovero in ospedale [31,32], portando alla loro approvazione da parte della Food and Drug Administration per il trattamento del COVID-19 lieve e moderato in regime ambulatoriale [35]. Tuttavia, le informazioni post-marketing sono molto scarse [38-42], e al momento, mancano dati riguardanti il *timing* corretto per l'infusione di BEC.

In virtù della nostra conoscenza, questo studio è il primo a riportare l'uso clinico di Bamlanivimab insieme a Etesevimab nella pratica clinica quotidiana, pochi mesi dopo che i farmaci sono stati introdotti in Italia. Secondo quanto abbiamo evidenziato, il tasso di ammissione in ospedale dopo l'infusione di BEC si è rivelato essere basso (11,0%) e simile ai risultati ottenuti in altre precedenti esperienze cliniche incentrate sul solo Bamlanivimab, in cui la percentuale di ricovero è stata riportata fino al 10% dei casi [39-42]. Il ricorso all'utilizzo di nuove risorse sanitarie (come necessità di ricovero o di visita ospedaliera) si è mantenuto basso nonostante la più alta proporzione di anziani e persone con comorbidità incluse nel presente studio [39-42].

Siamo anche i primi a dimostrare che il momento di somministrazione degli anticorpi monoclonali, definito come il tempo dall'insorgenza dei sintomi all'infusione degli anticorpi monoclonali, può avere un impatto importante sull'evoluzione clinica dei pazienti.

Sulla base della nostra esperienza, i pazienti che hanno ricevuto precocemente (<5 giorni) gli anticorpi monoclonali hanno avuto una minore necessità di ossigeno supplementare e del ricovero in ospedale. Di conseguenza, suggeriamo che il trattamento con anticorpi monoclonali dovrebbe essere iniziato non appena viene effettuata la diagnosi di SARS-CoV-2, teoricamente entro i primi cinque giorni. È importante sottolineare che è improbabile che un bias di trattamento spieghi i nostri risultati, poiché i pazienti con malattie di base multiple e gravi avevano maggiori probabilità di ricevere un'infusione precoce di BEC.

Tradurre i risultati principali del nostro studio nella pratica clinica può essere impegnativo; tuttavia, crediamo che le strategie volte alla diagnosi precoce del COVID-19 e al rapido accesso alle terapie con anticorpi monoclonali debbano essere perseguite [43]. Ad esempio centri di infusione, siti pop-up o visite a domicilio dovrebbero essere presi in considerazione e potrebbero essere più sicuri dal punto di vista della salute pubblica (grazie al ridotto

rischio di potenziale diffusione del SARS-CoV-2 nella comunità) e allo stesso tempo offrire una maggiore comodità al paziente. Inoltre, se gli studi futuri sosterranno i nostri risultati, crediamo che il trattamento precoce con anticorpi monoclonali dovrebbe raccogliere un'attenzione politica simile a quella applicata al trattamento antivirale precoce per l'influenza pandemica [44].

La principale limitazione del nostro studio risiede nel fatto che l'analisi dell'effetto del *timing* del trattamento di combinazione con Bamlanivimab ed Etesevimab sull'evoluzione clinica è stata condotta retrospettivamente.

Inoltre il nostro studio non include informazioni riguardo alle varianti del COVID-19 [45], così come mancano dati sulle vaccinazioni per SARS-CoV-2, che potrebbero avere un impatto significativo sull'evoluzione clinica dei pazienti.

## **5. Conclusioni**

In conclusione, questo studio *real world* si aggiunge all'annoveramento dei benefici di Bamlanivimab ed Etesevimab per i pazienti con COVID-19 lieve o moderato, dimostrando che gli interventi precoci hanno aumentato l'efficacia del trattamento. Poiché gli anticorpi monoclonali sono farmaci

relativamente sicuri [31,32], incoraggiamo il loro uso precoce tra tutti i pazienti con COVID-19 lieve-moderato a rischio di complicazioni.

## **6. Bibliografia**

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID: 32191675; PMCID: PMC7569573.
3. <https://covid19.who.int/?mapFilter=deaths>

4. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts CH, Alemany A, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tobias A, Tebé C, Ballana E, Bassat Q, Baro B, Vall-Mayans M, G-Beiras C, Prat N, Ara J, Clotet B, Mitjà O. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021 May;21(5):629-636. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30985-3. Epub 2021 Feb 2. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2021 Aug;21(8):e208. PMID: 33545090; PMCID: PMC7906723.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
6. Kenneth McIntosh, MD, COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention, [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?topicRef=128323&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?topicRef=128323&source=see_link)
7. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a

systematic analysis. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1469-1488. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02867-1. Epub 2022 Feb 24. Erratum in: *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1468. PMID: 35219376; PMCID: PMC8871594.

8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefe J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.

9. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, Hall AJ, Langley G, Havers FP, Holodniy M, Cardemil CV. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Oct 23;69(42):1528-1534. doi: 10.15585/mmwr.mm6942e3. PMID: 33090987; PMCID: PMC7583498.

10. Nguyen NT, Chinn J, Nahmias J, Yuen S, Kirby KA, Hohmann S, Amin A. Outcomes and Mortality Among Adults Hospitalized With COVID-19 at US Medical Centers. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e210417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0417. PMID: 33666657; PMCID: PMC8547263.
11. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655-662. doi: 10.7326/M20-6976. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481642; PMCID: PMC7839426.
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484.

13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
15. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1124-1126. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.010. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32451119; PMCID: PMC7167572.

16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.

17. Kenneth McIntosh, COVID-19: Clinical features  
[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid%2019&source=covid19\\_landing&usage\\_type=main\\_section#H4267089759](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid%2019&source=covid19_landing&usage_type=main_section#H4267089759)

18. Vena, A.; Giacobbe, D.R.; Di Biagio, A.; Mikulska, M.; Taramasso, L.; De Maria, A.; Ball, L.; Brunetti, I.; Loconte, M.; Patroniti, N.A.; et al. Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 1537–1544.

19. Stokes, E.K.; Zambrano, L.D.; Anderson, K.N.; Marder, E.P.; Raz, K.M.; El Burai Felix, S.; Tie, Y.; Fullerton, K.E. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020, 69, 759–765.

20. Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; Barnaby, D.P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.;

Cohen, S.L.; et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19

in the New York City Area. *JAMA* 2020, 323, 2052–2059.

21. Nakeshbandi, M.; Maini, R.; Daniel, P.; Rosengarten, S.; Parmar, P.; Wilson, C.; Kim, J.M.; Oommen, A.; Mecklenburg, M.; Salvani,

J.; et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: A retrospective cohort study. *Int. J. Obes.* 2020, 44, 1832–1837.

22. Available online: [https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/COVID19\\_5.html](https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/COVID19_5.html)

23. Docherty, A.B.; Harrison, E.M.; Green, C.A.; Hardwick, H.E.; Pius, R.; Norman, L.; Holden, K.A.; Read, J.M.; Dondelinger, F.;

Carson, G.; et al. Features of 20,133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation

Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ* 2020, 369, m1985.

24. Lighter, J.; Phillips, M.; Hochman, S.; Sterling, S.; Johnson, D.; Francois, F.; Stachel, A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years

Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin. Infect. Dis.* 2020, 71, 896–897.

25. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html> (accessed on 9 April 2020).

26. Wankowicz, P.; Szylińska, A.; Rotter, I. Insomnia, Anxiety, and Depression Symptoms during the COVID-19 Pandemic May Depend on the Pre-Existent Health Status Rather than the Profession. *Brain Sci.* 2021, 11, 1001

27. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021 Jun;21(6):382-393. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33875867; PMCID: PMC8054133.

28. Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, Roustan C, Martin SR, Rosenthal PB, Skehel JJ, Gamblin SJ. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature.* 2020 Dec;588(7837):327-330. doi: 10.1038/s41586-020-2772-0. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32942285; PMCID: PMC7116727.

29. Jones, B.E.; Brown-Augsburger, P.L.; Corbett, K.S.; Westendorf, K.; Davies, J.; Cujec, T.P.; Wiethoff, C.M.; Blackbourne, J.L.; Heinz, B.A.; Foster, D.; et al. The Neutralizing Antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci. Transl. Med.* 2021, 13, eabf1906.
30. Shi, R.; Shan, C.; Duan, X.; Chen, Z.; Liu, P.; Song, J.; Song, T.; Bi, X.; Han, C.; Wu, L.; et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature* 2020, 584, 120–124.
31. Gottlieb, R.L.; Nirula, A.; Chen, P.; Boscia, J.; Heller, B.; Morris, J.; Huhn, G.; Cardona, J.; Mocherla, B.; Stosor, V.; et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021, 325, 632–644.
32. Group, A.-T.L.-C.S.; Lundgren, J.D.; Grund, B.; Barkauskas, C.E.; Holland, T.L.; Gottlieb, R.L.; Sandkovsky, U.; Brown, S.M.; Knowlton, K.U.; Self, W.H.; et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.*

2021, 384, 905–914.

33. Jin, Y.; Yang, H.; Ji, W.; Wu, W.; Chen, S.; Zhang, W.; Duan, G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.

Viruses 2020, 12, 372.

34. Samudrala, P.K.; Kumar, P.; Choudhary, K.; Thakur, N.; Wadekar, G.S.; Dayaramani, R.; Agrawal, M.; Alexander, A. Virology,

pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Eur. J. Pharmacol. 2020, 883, 173375.

35. Eli Lilly and Company. Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab; Eli Lilly and Company: Indianapolis, IN, USA, 2021.

36. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal

studies: Development and validation. J. Chronic Dis. 1987, 40, 373–383.

37. Gandhi, R.T.; Lynch, J.B.; Del Rio, C. Mild or Moderate Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 1757–1766.

38. Dale, A.P.; Hudson, M.; Cullen, T.; Ellingson, K.; Davis, K.; Armenta, D.; Friebus, H.; Currie, C.; Bhattarai, R.; Brady, S.; et al.

Administration of Bamlanivimab to Skilled Nursing Facility Residents During a COVID-19 Outbreak, January–February 2021,

Arizona. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021, 13, 612–632.

39. Karr, E.; Chung, T.; Burtson, K.; Markert, R.; Kelly, D. Bamlanivimab Use in a Military Treatment Facility. *Mil. Med.* 2021, usab188.

40. Alam, M.M.; Mahmud, S.; Aggarwal, S.; Fathma, S.; Al Mahi, N.; Shibli, M.S.; Haque, S.M.; Mahmud, S.; Ahmed, Z. Clinical

Impact of the Early Use of Monoclonal Antibody LY-CoV555 (Bamlanivimab) on Mortality and Hospitalization Among Elderly

Nursing Home Patients: A Multicenter Retrospective Study. *Cureus* 2021, 13, e14933.

41. Kumar, R.N.; Wu, E.L.; Stosor, V.; Moore, W.J.; Achenbach, C.; Ison, M.G.; Angarone, M.P. Real-World Experience of Bamlanivimab

for COVID-19: A Case-Control Study. *Clin. Infect. Dis.* 2021, ciab305.

42. Dhand, A.; Lobo, S.A.; Wolfe, K.; Feola, N.; Nabors, C. Bamlanivimab for treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients: Early single-center experience. *Clin. Transpl.* 2021, 35, e14245.
43. Ning, L.; Abagna, H.B.; Jiang, Q.; Liu, S.; Huang, J. Development and application of therapeutic antibodies against COVID-19. *Int. J. Biol. Sci.* 2021, 17, 1486–1496.
44. Kumar, A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): Speed is life. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 959–963.
45. Lohr, B.; Niemann, D.; Verheyen, J. Bamlanivimab treatment leads to rapid selection of immune escape variant carrying E484K mutation in a B.1.1.7 infected and immunosuppressed patient. *Clin. Infect. Dis.* 2021, ciab392.

## **Ringraziamenti**

Ringrazio sentitamente il mio Relatore, Prof. Matteo Bassetti e il mio Correlatore Prof. Antonio Vena, i quali hanno reso possibile la ricerca e la stesura di questo progetto di Tesi.

Vorrei ringraziare i miei genitori, che mi hanno dato l'opportunità di studiare per questi sei anni in un'altra città appoggiandomi e non facendomi mai mancare nulla.

Vorrei ringraziare Beatrice, colei che è stata per me un faro negli ultimi anni, che mi ha dato sempre spinte e motivazioni nuove, con la quale ho condiviso ogni momento e mi ha supportato in ogni situazione più difficile, dandomi la forza di riuscire a raggiungere ogni obiettivo.

Vorrei ringraziare i miei fratelli che in un modo o nell'altro hanno sempre dato una completezza in più ad ogni mio vissuto.

Vorrei ringraziare Laura, la mia collega nonché amica, con la quale in questi due anni di tesi e progetti ho collaborato e insieme siamo riusciti a portare a termine questi nostri lavori di ricerca che erano per noi i primi.

Vorrei ringraziare infine tutti i miei amici, sia di Milano sia di Genova, che mi hanno accompagnato in questi anni e grazie ai quali la vita fuori e dentro l'università è stata sempre una bella avventura.