

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



*Esperienza clinica preliminare sull' utilizzo del
Molnupiravir nei pazienti vaccinati affetti da forme lievi e
moderate di Covid 19 a rischio di progressione di malattia*

Relatore:

Chiar.mo Prof. Matteo Bassetti

Correlatore:

Dott. Antonio Vena

Candidato:

Luca Traman

Anno accademico 2022-2023

INDICE

Sommario

<i>Indice</i>	1
<i>ABSTRACT</i>	2
<i>INTRODUZIONE</i>	4
<i>1.BACKGROUND DEL NOSTRO STUDIO</i>	14
<i>2. MATERIALI E METODI</i>	16
2.1 Disegno dello studio e popolazione	16
2.2 Identificazione dei pazienti	17
2.3 Raccolta dei dati	18
2.4 Definizione dello studio	19
2.5 Outcome	20
2.6 Analisi Statistica	21
<i>3. RISULTATI</i>	22
<i>4. DISCUSSIONE</i>	29
<i>5. CONCLUSIONE</i>	32
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	33
<i>RINGRAZIAMENTI</i>	44

ABSTRACT

Le informazioni attualmente disponibili in letteratura circa la sicurezza e l'efficacia del Molnupiravir nella pratica clinica di tutti i giorni sono davvero scarse.

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di valutare l'evoluzione clinica dei pazienti vaccinati per SARS-CoV2 che hanno sviluppato un'infezione lieve/moderata da COVID-19 e che hanno ricevuto un trattamento precoce con Molnupiravir tra l'inizio di gennaio 2022 e la fine di febbraio 2022.

Complessivamente sono stati arruolati 145 pazienti, che, in virtù delle loro patologie di base, sono stati definiti eleggibili per la somministrazione del Molnupiravir.

L'età mediana dei pazienti in studio era di 71.0 anni, il 60,7% erano maschi e il 39,3% erano femmine.

Tra le condizioni che hanno reso i pazienti eleggibili al trattamento figurano, in ordine di frequenza, le patologie cardiovascolari gravi (37,2% dei pazienti in studio), immunodeficienza primaria o acquisita (22,8%) e le patologie oncologiche o onco-ematologiche in fase attiva (22,1%).

Abbiamo monitorato i pazienti che hanno assunto il farmaco nei 30 giorni successivi alla diagnosi di COVID-19 e di questi, solamente 4 su 145 (2,7%) hanno avuto necessità di essere ospedalizzati. Nessun paziente ha sviluppato la forma grave di COVID-19, nessuno è stato ricoverato nei reparti di terapia intensiva o è deceduto nel periodo di osservazione.

Gli effetti collaterali, tutti lievi in termini di gravità, si sono verificati solamente in 2 pazienti (1,4%).

I nostri risultati confermano i dati favorevoli circa gli outcome clinici e circa il profilo di sicurezza del Molnupiravir in pazienti che hanno completato il ciclo vaccinale e che hanno sviluppato forme lievi o moderate di COVID-19.

In considerazione di ciò, si dovrebbe sempre considerare la possibilità di somministrare il Molnupiravir nei pazienti con infezioni lievi/moderate a rischio di progressione, anche quando il paziente abbia ricevuto un ciclo vaccinale precedente.

INTRODUZIONE

Caratteristiche cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2

L'infezione da SARS-CoV-2, virus descritto per la prima volta tra la fine del 2019 e l'inizio del 2020^{[1][2][3]}, può esitare in diversi quadri clinici con uno spettro di gravità che varia da infezioni asintomatiche a forme di infezione gravi e/o complicate che possono portare anche a morte il paziente, specialmente nei soggetti con diverse comorbidità^{[4][5][6][7][8][9][10]}.

Le attuali linee guida italiane^[11] e del NIH (National Institute of Health)^[12], categorizzano l'infezione, in funzione della gravità della presentazione clinica, come segue:

- Infezione asintomatica: individui che risultano positivi a un test virologico per il SARS-CoV-2 (come, ad esempio, un test di amplificazione degli acidi nucleici [NAAT] o a un test antigenico) ma che non manifestano sintomi compatibili con COVID-19. La percentuale dei soggetti asintomatici ad oggi non è del tutto chiara^{[13][14][15]}, ma a seconda degli studi clinici varia dal 34,9%^[16] al 40,5%^[17].
- Malattia lieve: individui che manifestano uno o più dei seguenti segni o sintomi del COVID-19: febbre, tosse, faringodinia, cefalea, mialgie, nausea, vomito, diarrea, ageusia o anosmia^{[18][19][20][18][21][22]}, ma che non hanno dispnea o alterazioni all'imaging del torace.
- Malattia moderata: individui che mostrano evidenza di malattia delle basse vie respiratorie nel corso della valutazione clinica o all'imaging, e che hanno una saturazione di ossigeno misurata mediante pulsossimetria (SpO₂) $\geq 94\%$ in aria ambiente.
- Malattia grave: individui che hanno SpO₂ $< 94\%$ in aria ambiente, un rapporto tra la pressione arteriosa parziale dell'ossigeno e la frazione di ossigeno inspirato

(PaO₂/FiO₂) <300 mm Hg, una frequenza respiratoria >30 atti respiratori/minuto o infiltrati polmonari > 50%.

- Malattia critica: soggetti con insufficienza respiratoria, shock settico e/o disfunzione multiorgano.

Approccio terapeutico

La migliore strategia terapeutica rimane la vaccinazione. I vaccini attualmente più utilizzati, Comirnaty (BNT162b2) ^[23] e Spikevax (mRNA-1273) ^{[24] [25] [26]}, hanno dimostrato una grande efficacia ^{[27] [28]}, nel prevenire, soprattutto, le forme gravi della malattia con un' importante riduzione della mortalità.

Uno dei limiti di questa strategia sta nel fatto che l'efficacia del ciclo vaccinale nel prevenire le forme moderate e gravi si riduce al trascorrere del tempo intercorso dalla somministrazione del vaccino stesso ^{[29] [30]}; per ovviare a questa situazione e per aumentare la durata degli anticorpi neutralizzanti ^[31], possono essere somministrate una terza o più dosi dette dosi booster ^{[32] [33] [34]}.

Un altro possibile ostacolo alla prevenzione della diffusione della malattia è stato lo sviluppo di varianti, tra cui la variante Omicron ^{[35] [36]}, verso la quale i vaccini sviluppati nei confronti della variante ancestrale hanno perso una parte di capacità neutralizzante e quindi di efficacia ^{[37] [38]}.

Per questo motivo sono stati sviluppati nuovi vaccini in grado di ovviare a questo problema come BA.1–adapted BNT162b2 ^[39] che sono già utilizzati negli hub vaccinali.

Un' altra considerazione importante della vaccinazione è rappresentato dal fatto che la loro efficacia sia maggiore nella prevenzione della malattia grave piuttosto che nella prevenzione delle forme lievi della malattia ^[40].

Trattamento del Covid

Le linee guida attuali prevedono strategie terapeutiche differenti in funzione della gravità clinica del paziente e dell'eventuale presenza di fattori di rischio per progressione di malattia ^[41] ^[42]. Dovrebbe essere consigliata una terapia di supporto che si basa sul trattamento dei sintomi adoperando farmaci antipiretici, analgesici e antitussivi; si raccomanda inoltre di introdurre una corretta quantità di liquidi, il riposo, se necessario, mentre è utile favorire la deambulazione e altre forme di attività da aumentare progressivamente in base al grado di tolleranza del paziente.

Tra i soggetti con infezioni lievi/moderate è importante riconoscere quelli definiti ad alto rischio di progressione della malattia ^[41] ^[43] ^[44].

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ^[11], riprendendo le linee guida del NIH (National Institutes of Health) ^[45], ha definito ad alto rischio i pazienti affetti da una o più delle seguenti condizioni:

- Patologie oncologiche o onco-ematologiche in fase attiva
- Insufficienza renale cronica
- Patologia polmonare grave
- Obesità [BMI (indice di massa corporea) ≥ 30]
- Patologie cardio-cerebrovascolari gravi (insufficienza cardiaca, coronaropatie, cardiomiopatie, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus)
- Diabete mellito scompensato (HbA1c > 9.0 %, 75 mmol/mol)
- Età > 65 anni
- Epatopatia cronica
- Disordini del neurosviluppo e patologie neurodegenerative
- Immunodeficienza primaria o acquisita

Per questi pazienti sono indicate diverse opzioni terapeutiche, le cui caratteristiche sono riassunte nella Tabella 1.

Tabella 1 terapie principali per le forme lievi e moderate di COVID-19

	Anticorpi monoclonali	Remdesivir	Nirmatrelvir/ ritonavir	Molnupiravir
età	≥12 anni	≥12 anni	≥12 anni	≥18 anni
Giorni dall’inizio dei sintomi	Entro 10 giorni	Entro 5 giorni	Entro 5 giorni	Entro 5 giorni
Via di somministrazione/ durata	Endovena/ intramuscolo una tantum	Endovena/ 5 giorni	Orale/ 5 giorni	Orale/ 5 giorni
Vantaggi	Singola infusione	Grande esperienza nell’uso; grande efficacia	Somministrato oralmente; grande efficacia contro tutte le varianti	Somministrato oralmente; non presenta interazioni farmacologiche
Svantaggi	Infusione endovenosa/ intramuscolo; dubbi su efficacia su varianti	Necessità di ricovero ospedaliero	Interazioni farmacologiche	Bassa efficacia nel trial clinico

Anticorpi monoclonali

Tra queste alternative gli anticorpi monoclonali hanno rappresentato una grande arma^{[46][47]} nel contrastare l'evoluzione della malattia ma la loro utilità si è ridotta a causa della diffusione della variante Omicron^{[48][49][50]}, e soprattutto dei sottotipi Omicron 4 e 5^[51].

In considerazione di ciò, ma soprattutto dell'attuale disponibilità di antivirali che hanno mantenuto la loro efficacia clinica anche nei confronti delle nuove varianti e della disponibilità di farmaci somministrabili per via orale, le linee guida attuali raccomandano di non utilizzare gli anticorpi monoclonali per il trattamento del COVID-19^[52].

Per queste ragioni le migliori armi a nostra disposizione, per i soggetti a rischio, sono i farmaci descritti nella Tabella 2, in cui sono analizzati vantaggi e svantaggi e loro uso.

Tabella 2 caratteristiche dei farmaci utilizzati per i pazienti con infezione lieve/moderata

	NIRMATRELVIR/r (Paxlovid®)	MOLNUIPIRAVIR (Lagevrio®)	REMDESIVIR (Veklury®)
Dosaggio	300-100mg BID se GFR≥60 ml/min. 150-100mg BID se GFR≥30 ml/min	800mg BID	200 mg il 1° giorno, seguito da 100mg una volta al giorno il 2° e il 3° giorno
Somministrazione	Orale	Orale	Endovena
Trial	EPIC-HR	MOVE-OUT	PINE-TREE
N° di soggetti	2246	1433	562
Giorni dalla comparsa dei sintomi	<5	<5	<7
Età (mediana)	46	43	50
Efficacia	89%	31%	87%
NNT*	16	34.5	22
Decessi farmaco/placebo	0/13	1/9	0/0
Attività contro le varianti	Sì	Sì	Sì
GFR	≥30	Non richiesti aggiustamenti	≥30
Uso in gravidanza	Discusso	Controindicato	Discusso

*number needed to Treat

Antivirali

Il Remdesivir è un profarmaco analogo nucleotidico che viene attivato tramite fosforilazione all'interno delle cellule ed è in grado, tramite un meccanismo di competizione, di inibire alcune RNA-polimerasi virali, tra cui la polimerasi del SARS-CoV-2 ^[53].

Questo farmaco è stato inizialmente studiato per combattere le epidemie di Ebola ^[54] ma è attualmente approvato dall' FDA (Food and Drug Administration) ^[55] e dall' EMA (European Medicines Agency) per l'infezione del SARS-CoV2 ^[56].

Inizialmente il Remdesivir è stato utilizzato nei pazienti ospedalizzati con forme gravi di COVID-19 non ricoverati in terapia intensiva, dove ha mostrato un aumento della sopravvivenza se somministrato entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi ^[57]^[58]. Tuttavia, il farmaco è oggi anche utilizzabile per prevenire la progressione di malattia in pazienti a rischio affetti da forme lievi e moderate sulla base dello studio PINE-TREE, studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto da Robert L. et al ^[59]. In questo studio sono stati arruolati 562 pazienti non vaccinati affetti da COVID-19 lieve o moderato, che avevano sintomi insorti da non più di 7 giorni e che presentavano almeno un fattore di rischio per progressione della malattia verso forme gravi.

I pazienti sono stati suddivisi in maniera casuale in 2 gruppi, uno dei quali ha ricevuto un placebo mentre all'altro gruppo è stato somministrato il Remdesivir endovena al dosaggio di 200mg il primo giorno, e di 100 mg il secondo e il terzo giorno.

Dallo studio è emerso che il Remdesivir ha ridotto la necessità di ricovero o di morte rispetto al placebo dell'87%.

Per queste ragioni il Remdesivir risulta attualmente una delle migliori opzioni per il trattamento dei pazienti non ricoverati ^[45] nonostante presenti come limitazione principale la

somministrazione per via endovenosa che richiede l'accesso in strutture ambulatoriali o ospedaliere.

Un'altra problematica è rappresentata dall'utilizzo in pazienti con insufficienza renale ^[60], attualmente le linee guida permettono il suo utilizzo solo in pazienti che abbiano un eGFR \geq 30 ml/min ^[45].

Un'altra possibilità di trattamento, che attualmente rappresenta la migliore strategia per il trattamento dei pazienti con COVID-19 lieve o moderato ^[45], è rappresentata dall'associazione Nirmatrelvir-Ritonavir.

Il Nirmatrelvir ^[61] è un inibitore delle proteasi attivo contro la proteina virale M^{pro}, la quale è coinvolta nella replicazione del virus ^[62].

Il Ritonavir è un antivirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi, classe di farmaci utilizzati nel trattamento dell'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana) ^[63] ^[64], che, vista la sua azione di inibizione sul citocromo P450 3A4, viene co-somministrato con il Nirmatrelvir per aumentarne la concentrazione e raggiungere così il range terapeutico.

Lo studio EPIC-HR ^[65], condotto da J.Hammond, ha arruolato 2246 pazienti non vaccinati e li ha divisi in maniera casuale in 2 gruppi, uno dei quali (1126 pazienti) ha ricevuto un placebo ogni 12 ore per 5 giorni mentre l'altro gruppo (1120 pazienti) ha ricevuto, ogni 12 ore per 5 giorni, 300mg di Nirmatrelvir e 100 mg di Ritonavir, dimostrando una riduzione del rischio relativo di necessità di ricovero ospedaliero e di morte dell' 89,1% rispetto al placebo.

Questa terapia, però, non è scevra da limitazioni; infatti, l'associazione Nirmatrelvir/ritonavir è stata approvata dal FDA (Food and Drug Administration) soltanto per pazienti con un eGFR \geq 30 ml/min, ed è richiesta una riduzione del dosaggio per i pazienti con un filtrato compreso tra 30 e 59 ml/min (150mg di Nirmatrelvir e 100 mg di Ritonavir ogni 12 ore per 5 giorni) ^[66].

In ogni caso il problema più importante deriva dal fatto che Nirmatrelvir e Ritonavir sono substrati del CYP450 3A4, per questa ragione il loro utilizzo è controindicato se il paziente

nelle 2 settimane precedenti ha assunto farmaci che esercitino una potente induzione del citocromo in questione; inoltre è controindicato se il paziente assume regolarmente farmaci tra cui anticonvulsivanti (come ad esempio carbamazepina e fenobarbital), farmaci molto utilizzati nei pazienti con patologie cardiovascolari (come ad esempio amiodarone, clopidogrel, flecainide, ivabradina, propafenone), nelle patologie di pertinenza neurologica o psichiatrica (tra cui clozapina e lurasidone), farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione polmonare (come sildenafil, tadalafil, vardenafil), alcuni chemioterapici, immunosoppressori (come la voclosporina) e farmaci utilizzati nel campo delle malattie infettive (glecaprevir/pibrentasvir, rifampicina, rifapentina) ^[67].

Per questi pazienti una valida alternativa rimane il Molnupiravir ^[68], che, nello studio MOVE-OUT ^[69], ha ridotto il rischio di ospedalizzazione o di morte entro 30 giorni del 31% dalla somministrazione rispetto al placebo; inoltre diversi studi ^{[70] [71] [72]} hanno dimostrato che il Molnupiravir mantiene la sua efficacia contro la variante Omicron.

La scarsa efficacia confrontata con gli studi condotti sugli altri farmaci di prima linea, Nirmatrelvir/ritonavir e Remdesivir (anche se mancano studi che li confrontino nella pratica clinica) rappresenta il suo svantaggio principale; tuttavia, in considerazione della sua biodisponibilità per via orale, del fatto che possa essere somministrato in pazienti con un eGFR (filtrato glomerulare) <30 e per il fatto che non presenti interazioni farmacologiche maggiori è da considerarsi una buona opzione terapeutica per i pazienti vaccinati con infezione lieve/moderata.

1.BACKGROUND DEL NOSTRO STUDIO

Come detto in precedenza, i vaccini per la malattia Coronavirus 2019 (COVID-19) sono considerati come l'approccio più promettente per frenare la pandemia di COVID-19. Tuttavia, nonostante la loro grande efficacia nella prevenzione del COVID-19, è stato segnalato, in tutto il mondo, un numero sempre maggiore di casi di infezioni breakthrough nella popolazione di pazienti vaccinati, specialmente dopo la grande diffusione della variante Omicron SARS-CoV-2 B.1.1.529.

La gestione delle infezioni in questo gruppo di pazienti è un motivo di dibattito e la questione se gli individui vaccinati possano beneficiare o meno della somministrazione di farmaci antivirali o di anticorpi monoclonali rimane ad oggi una questione non ancora completamente risolta ^[41].

Il Molnupiravir è un analogo nucleosidico che inibisce la replicazione del SARS-CoV-2 tramite meccanismi di mutagenesi virale.

È approvato negli Stati Uniti e in Europa per il trattamento dei pazienti con forme lievi o moderate di COVID-19, e può offrire un vantaggio rispetto ad altre terapie sviluppate contro il COVID-19 grazie al fatto che viene somministrato oralmente, ha una buona tollerabilità, e non presenta interazioni con altri farmaci ^[73] ^[74].

Come precedentemente anticipato, lo studio MOVE-OUT ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del Molnupiravir per la terapia delle forme lievi o moderate di malattia COVID-19 ^[69].

Tuttavia, lo studio includeva solamente pazienti non vaccinati, e, in base alle nostre conoscenze, ci sono pochi studi che si siano concentrati sui potenziali benefici del Molnupiravir per il trattamento delle forme di COVID-19 breakthrough.

Obbiettivo della tesi

L'obbiettivo di questa tesi di laurea è quello di descrivere un'esperienza preliminare con il Molnupiravir per il trattamento delle forme breakthrough di COVID-19 lievi o moderate in pazienti non ospedalizzati a rischio di progressione della malattia.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Disegno dello studio e popolazione

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo di coorte presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova tra l'inizio di gennaio 2022 e la fine di febbraio 2022.

I pazienti non ospedalizzati che avevano completato il ciclo vaccinale sono stati considerati elegibili per l'inclusione nello studio se rispondevano ai seguenti criteri:

- (i) età maggiore di 18 anni,
- (ii) infezione breakthrough COVID 19 confermata da un test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) o con test antigenico; con ultimo ciclo vaccinale somministrato almeno 14 giorni prima del tampone positivo
- (iii) somministrazione del Molnupiravir non oltre cinque giorni dalla comparsa di segni o sintomi attribuibili al COVID-19;
- (iv) abbiano ricevuto il Molnupiravir per malattie lievi o moderate definiti secondo i criteri della National Institutes of Health (NIH) ^[12];
- (v) che avessero almeno una caratteristica (BMI [indice di massa corporea] maggiore o uguale a 30kg/m²) o almeno una condizione clinica sottostante associata con un aumentato rischio di forme severe di malattia da COVID-19 ^[11].

2.2 Identificazione dei pazienti

Durante il periodo di studio tutti i soggetti con infezione da SARS-CoV-2 sono stati sottoposti a screening dai propri medici di medicina generale per identificare un gruppo specificamente selezionato di pazienti definiti ad alto rischio di progressione e quindi peggioramento della malattia, in conformità con i criteri delineati dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

I pazienti così classificati come soggetti ad “alto rischio”, sono stati poi indirizzati a un gruppo dedicato di specialisti di malattie infettive, che hanno contatto telefonicamente i pazienti e hanno valutato i loro sintomi clinici e hanno confermato la loro eleggibilità per il trattamento con il Molnupiravir.

Quando indicato dalle patologie di base e dalla gravità clinica, è stata iniziata, il prima possibile, la terapia con il Molnupiravir somministrando, entro 5 giorni dall’inizio dei sintomi stessi ^[73] ^[74], la dose orale standard di 800mg ogni 12 ore per 5 giorni.

2.3 Raccolta dei dati

I seguenti dati, utilizzati per questo studio, sono stati raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti al baseline (i.e. al momento della somministrazione del farmaco), e comprendono: l'età, espressa in anni; il genere; le patologie di base; la presenza in anamnesi di una precedente vaccinazione per SARS-CoV2, e la presenza di segni e sintomi correlati al COVID-19.

Per quanto riguarda l'evoluzione clinica, le seguenti variabili sono state valutate in un periodo di follow up della durata di 30 giorni a partire dalla fine della somministrazione del Molnupiravir: la necessità di ricovero ospedaliero per qualsiasi causa, la necessità di supplementazione di ossigeno per qualsiasi causa e la mortalità globale.

2.4 Definizione dello studio

Secondo quanto stabilito dall' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) le seguenti caratteristiche o comorbidità sono state considerate a rischio aumentato per lo sviluppo di forme gravi/severe da COVID-19: l'obesità (BMI [indice di massa corporea] $\geq 30 \text{Kg/m}^2$), patologie oncologiche o onco-ematologiche in fase attiva; patologia renale cronica; patologie polmonari gravi; condizioni di immunodeficienze primarie o acquisite; patologie cardiovascolari gravi (come insufficienza cardiaca o patologie delle arterie coronarie o cardiomiopatie); o storia di diabete mellito non compensato ^[11].

Un' infezione breakthrough è stata definita come la positività del SARS-CoV-2 rilevata tramite l'esecuzione di un test antigenico oppure molecolare, che si verificasse dopo almeno 14 giorni dalla somministrazione di una seconda dose del vaccino per SARS-CoV-2.

Per quanto riguarda le comorbidità dei pazienti in esame, abbiamo classificato la loro condizione come rapidamente fatale, ultimamente fatale e non fatale secondo i criteri di McCabe e Jackson ^[75].

La malattia COVID-19 è stata definita lieve o moderata in base ai criteri correnti forniti dal National Institutes of Health (NIH) ^[12].

2.5 Outcome

Come outcome primario per questo studio abbiamo considerato il numero di soggetti ricoverati per qualsiasi causa entro i 30 giorni dal termine del trattamento con il Molnupiravir.

Per quanto riguarda invece, gli endpoint secondari abbiamo incluso la necessità di qualsiasi tipo di supplementazione di ossigeno per qualsiasi causa, il ricovero presso i reparti di rianimazione e terapia intensiva e tutte le cause di mortalità entro i 30 giorni dalla somministrazione del farmaco.

Per quanto riguarda, invece, la sicurezza, abbiamo anche raccolto, seguendo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), tutti gli effetti collaterali che si sono verificati durante il trattamento con il Molnupiravir ^[76].

2.6 Analisi Statistica

La statistica descrittiva è stata usata per valutare la distribuzione demografica e gli outcome dei pazienti.

I dati nominali sono stati riportati come percentuali e frequenze, mentre i dati continui sono stati riportati come mediane e range di interquartili (IQR) o medie e deviazione standard a seconda dei casi.

Per quanto riguarda l'analisi statistica, in particolare, abbiamo usato il software IBM SPSS, nella sua versione 26.0 (SPS, Inc., Chigaco, IL, USA).

3. RISULTATI

Durante il periodo di studio, sono stati trattati 169 pazienti consecutivi con forme di COVID-19 lievi e moderate.

Di questi pazienti, 145 su 169 (85,8%) hanno soddisfatto i criteri di COVID-19 breakthrough e sono stati l'oggetto del presente studio.

Le loro caratteristiche al baseline sono riassunte nella tabella 3.1, mentre nella tabella 3.2 sono descritte le principali comorbidità che hanno fatto sì che i pazienti fossero eleggibili per il trattamento e nella tabella 3.3 sono sintetizzati i principali segni e sintomi con cui si è manifestata la malattia e la loro frequenza all'interno della popolazione presa in esame.

Tabella 3.1 Caratteristiche al baseline dei 145 pazienti con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) trattati con il Molnupiravir.

Caratteristiche	Popolazione totale dello studio
	N=145 (%)
Età mediana, in anni (IQR)	71.0 (59.8-80.8)
Sesso, maschi	88 (60.7)
Scala di McCabe	
Non fatale	47 (32.4)
Ultimamente fatale	61 (42.1)
Rapidamente fatale	37 (25.5)

Tabella 3.2 patologie e comorbidità dei pazienti che hanno ricevuto il Molnupiravir.

CONDIZIONI DI COMORBIDITÀ SECONDO L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO	NUMERO DI PAZIENTI
Patologie cardiovascolari gravi	54 (37.2)
Condizioni di immunodeficienza primaria o acquisita	33 (22.8)
Patologie oncologiche o onco-ematologiche in fase attiva	32 (22.1)
Patologie polmonari gravi	24 (16.6)
Obesità (BMI [indice di massa corporea]≥30)	22 (15.2)
Diabete mellito scompensato	13 (9.0)
Insufficienza renale cronica	5 (3.4)
Charlson Commorbidity Index, mediana (IQR)	2.0 (1.0-2.0)

Tabella 3.3 Segni e sintomi della malattia e loro frequenza nella popolazione in esame.

Segni e sintomi	Numero di pazienti
Febbre (Tc>37.3)	85 (58,6)
Tosse	62 (42,8)
Astenia	46 (31,7)
Faringodinia	34 (23,4)
Artralgie-mialgie	22 (15,2)
Congestione nasale	20 (13,8)
Mal di testa	7 (4,8)
Sintomi gastrointestinali	4 (2,8)
Ageusia o anosmia	1 (0,7)
Dispnea	1 (0,7)
Durata dei sintomi prima della somministrazione di Molnupiravir, mediana dei giorni (IQR)	2 (1-3)

Tutte le infezioni si sono verificate quando nel nostro paese la variante predominante era la Omicron ^[77] e la mediana di tempo trascorso tra l'ultima dose somministrata di vaccino e lo sviluppo dei sintomi è stata di 89 giorni (IQR 51.0-174.0).

La età mediana (IQR) era di 71.0 anni (59.0-80.8), e circa il 60,7% dei pazienti (88/145) erano maschi.

Complessivamente, 98 dei 145 pazienti (67,6%) sono stati classificati come affetti da patologie ultimamente o rapidamente fatale secondo il McCabe severity index.

Le patologie cardiovascolari gravi hanno rappresentato la comorbidità più frequente (54/145; 37,2%), seguite da immunodeficienza primaria o secondaria (33/145; 22,1%) e con un Charlson Comorbidity Index (CCI) score la cui mediana (IQR) è stata di 2.0 (1.0-2.0). In totale, 22 dei 145 pazienti (15,2%) avevano un BMI (indice di massa corporea) uguale o superiore a 30.

Il sintomo più frequentemente riferito come presentazione iniziale della malattia COVID-19 è stata la febbre (85/145; 58,6%), seguita dalla tosse (62/145; 42,8%), e dall'astenia (46/145; 31,7%). Il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e la somministrazione del Molnupiravir è stata di 2.0 giorni (1.0-3.0). Nessun paziente ha ricevuto una concomitante terapia con antibiotici o con corticosteroidi insieme al Molnupiravir.

A 30 giorni dalla diagnosi COVID-19, solamente 4 dei 145 pazienti (2,7%) hanno avuto necessità di essere ricoverati.

Le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei pazienti ricoverati dopo la somministrazione del Molnupiravir sono mostrate nella **Tabella 4.1** e nella **Tabella 4.2**. È molto importante sottolineare che nessuno dei pazienti ha sviluppato forme gravi di malattia da COVID-19 dopo la somministrazione del Molnupiravir.

Solamente un paziente (0,7%) ha avuto necessità di una supplementazione di ossigeno per una condizione medica diversa dal COVID-19 (insufficienza cardiaca acuta scompensata); nessun paziente è stato ricoverato in un reparto di rianimazione o è morto nel periodo di osservazione.

Tabella 4.1 Caratteristiche cliniche dei pazienti con COVID 19 breakthrough che hanno avuto necessità di essere ospedalizzati dopo la somministrazione del Molnupiravir.

Sesso/età	Comorbidità	Tipo di vaccino/Tempo tra ultima dose di vaccino e Breakthrough COVID-19	Tempo tra lo sviluppo dei sintomi e somministrazione del Molnupiravir
M/23	LLA che ha ricevuto terapia di induzione	mRNA BNT162b2/ 24 giorni	1 giorno
M/82	Patologia polmonare legata all'asbesto con insufficienza respiratoria.	mRNA BNT162b2/ 88 giorni	0 giorni
M/73	DMtipo2; ipertensione; patologia cerebrovascolare; patologia coronarica; adenocarcinoma polmonare	mRNA BNT162b2/ 170 giorni	1 giorno
F/77	scompenso cardiaco classe NYHA 3; ipertensione arteriosa; fibrillazione atriale permanente	mRNA BNT162b2/ 150 giorni	0 giorni

LLA leucemia linfoblastica acuta; DM diabete mellito.

Tabella 4.2 outcome dei pazienti con COVID 19 breakthrough che hanno avuto necessità di essere ospedalizzati dopo la somministrazione del Molnupiravir.

Sesso/età	Motivo per l'ospedalizzazione	Necessità di supplementazione di ossigeno	Sviluppo di forme gravi di COVID-19	Ricovero in terapia intensiva	Mortalità a 30 giorni
M/23	Somministrazione di chemioterapia	No	No	No	No
M/82	Frattura traumatica tibiale	No	No	No	No
M/73	Emottisi non a rischio vita	No	No	No	No
F/77	insufficienza cardiaca acuta scompensata a causa di ipertensione non controllata	Sì	No	No	No

Per quanto riguarda la sicurezza, solamente 2 pazienti hanno sviluppato un evento (rash cutaneo) dopo la somministrazione del farmaco (2/145; 1,4%)

L' evento avverso è stato considerato lieve per quanto riguarda la severità in entrambi i pazienti e il Molnupiravir non è stato interrotto in nessuno dei due.

4. DISCUSSIONE

Il nostro studio rappresenta la prima esperienza clinica sull'utilizzo del Molnupiravir nei pazienti vaccinati. In pratica abbiamo dimostrato che in una popolazione di pazienti adulti che hanno completato il ciclo vaccinale, il Molnupiravir è un farmaco ben tollerato per prevenire la progressione della malattia ed è in grado, sostanzialmente, di ridurre i ricoveri ospedalieri o la necessità di qualsiasi supplemento di ossigeno o morte. Inoltre, per quanto riguarda le nostre migliori e più aggiornate conoscenze, questo rappresenta il primo studio che riporta un'esperienza clinica con il Molnupiravir nella pratica clinica di tutti i giorni, pochi mesi dopo la sua approvazione in Italia.

Il nostro studio, inoltre, aggiunge anche informazioni rilevanti che riguardano l'attuale era della pandemia da SARS-CoV-2, che è caratterizzata dalla variante Omicron che ha causato le infezioni breakthrough nei pazienti precedentemente vaccinati ^[34].

Andando più nello specifico solamente il 2,7% dei pazienti ha avuto necessità di essere ricoverato presso una struttura ospedaliera. È importante, inoltre, considerare che nessuno di questi è stato ricoverato nei reparti di terapia intensiva o è deceduto durante il periodo di follow-up di 30 giorni.

Gli outcome valutati nello studio sono stati migliori rispetto a quelli precedentemente descritti rispetto alle infezioni breakthrough da COVID-19 tra i pazienti che avevano completato il ciclo vaccinale ma non avevano ricevuto il trattamento, nei quali circa il 14,6% dei pazienti ha avuto necessità di essere ricoverato, circa l'8,4% ha sviluppato forme gravi di malattia COVID-19, e circa l'1,6% è deceduto ^[43].

Inoltre, in un recente trial clinico randomizzato e controllato circa l'utilizzo del Molnupiravir in pazienti non ospedalizzati con forme lievi o moderate di COVID-19, la percentuale dei

pazienti non vaccinati che sono stati ospedalizzati o che sono morti entro 29 giorni dall'inizio della terapia è stata del 7,3% [69].

Sebbene i pazienti che sono stati inclusi in questo studio retrospettivo non siano direttamente confrontabili con i pazienti arruolati nel trial clinico MOVE-OUT, è degno di nota il fatto che, nel nostro studio, si siano verificati dei tassi di ospedalizzazione e mortalità più bassi, specialmente tenendo in considerazione le gravi patologie sottostanti che affliggevano i nostri fragili pazienti (per esempio, patologie oncologiche o onco-ematologiche in fase attiva, immunodeficienza primaria o acquisita), patologie le quali sono state associate a una risposta subottimale al vaccino per il COVID-19 [78].

Inoltre, è molto importante sottolineare anche che la maggior parte dei pazienti reclutati per il nostro studio avevano un'età maggiore di 70 anni, una condizione che predispone a un rischio aumentato di ricovero ospedaliero e di morte a causa delle infezioni breakthrough da COVID-19 [41][43].

Di conseguenza, nonostante non abbiamo incluso un appropriato gruppo di controllo che non fosse stato sottoposto a un trattamento basato su farmaci antivirali orali, riteniamo che il Molnupiravir rappresenti un valido ed efficace intervento per ridurre la progressione della malattia nel gruppo dei pazienti vaccinati a rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19.

Per quanto concerne invece la sicurezza, il Molnupiravir ha dimostrato un profilo di tollerabilità eccellente, del tutto simile a quanto riportato nei precedenti trial di fase 3 [69].

Gli effetti avversi che abbiamo riscontrato sono stati di lieve entità e si sono manifestati solamente in due pazienti sotto forma di rash cutanei.

Da un punto di vista clinico, aggiungendo un'esperienza concreta a quanto era stato precedentemente dimostrato già nel trial clinico MOVE-Out, il nostro studio fornisce ai medici

una maggiore confidenza e sicurezza circa il fatto che il Molnupiravir possa essere efficace nel prevenire l'ospedalizzazione specialmente nei pazienti con gravi patologie mediche sottostanti.

In aggiunto al vaccino, il Molnupiravir fornisce una valida opzione di trattamento per i pazienti ad alto rischio quando somministrato entro 5 giorni dall'inizio dei sintomi.

Il nostro studio ha diverse limitazioni che dovrebbero essere prese in considerazione.

In primo luogo, manca di un gruppo di controllo che non abbia ricevuto il farmaco, ostacolando la nostra capacità di interpretare l'efficacia o la sicurezza del Molnupiravir rispetto a un placebo o altri agenti o farmaci che hanno un'azione contro il SARS-CoV-2 (per esempio anticorpi monoclonali o altri farmaci antivirali).

In secondo luogo, il nostro studio è limitato dalle dimensioni del campione e dal fatto che il disegno di studio prende in considerazione un singolo centro.

Tuttavia, questa è una delle esperienze più grandi attualmente descritte in letteratura circa l'uso del Molnupiravir nella pratica clinica di routine.

In ultimo, anche i dati disponibili erano limitati; per esempio, noi non abbiamo raccolto tutte le informazioni cliniche rilevanti e non erano disponibili informazioni virologiche seriali o il monitoraggio terapeutico dei farmaci.

5. CONCLUSIONE

In conclusione, questi dati rappresentano un'esperienza unica che riguarda il trattamento orale con Molnupiravir nei pazienti vaccinati affetti da forme di infezione da SARS-CoV-2 lievi o moderate.

In una popolazione di pazienti anziani a rischio di progressione di malattia, molti di questi non hanno avuto necessità di ricovero ospedaliero o di supplementazione di ossigeno e tutti sono sopravvissuti.

Sebbene il Molnupiravir possa aver contribuito alla guarigione in una parte di questi pazienti, studi clinici randomizzati su questo farmaco sono necessari per documentare propriamente la sua efficacia anche nei pazienti vaccinati.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR., «The novel Chinese coronavirus (2019- nCoV) infections: Challenges for fighting the storm.» *Eur J Clin Invest.*, 2020.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al., «A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.» *N Engl J Med.*, vol. 382, n. 8, pp. 727-33, 2020.
- [3] Vena A, Berruti M, Adessi A, Blumetti P, Brignole M, Colognato R, et al., «Prevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in Italian Adults and Associated Risk Factors,» *J Clin Med.*, vol. 9, n. 9, 2020.
- [4] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lomb, «Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy,» 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- [5] 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-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Haji, «Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area,» 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- [6] Nikpouraghdam M, Jalali Farahani A, Alishiri G, Heydari S, Ebrahimnia M, Samadinia H, Sepandi M, Jafari NJ, Izadi M, Qazvini A, Dorostkar R, Tat M, Shahriary A, Farnoosh G, Hosseini Zijoud SR, Taghdir M, Alimohamadi Y, Abbaszadeh S, Gouvarchin Ghaleh HE, , «Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study,» *Journal of Clinical Virology*, vol. 127, 2020.
- [7] Gupta R, Agrawal R, Bukhari Z, Jabbar A, Wang D, Diks J, Alshal M, Emechebe DY, Brunicardi FC, Lazar JM, Chamberlain R, Burza A, Haseeb MA., «Higher

- comorbidities and early death in hospitalized African-American patients with Covid-19,» *BMC Infectious Diseases*, vol. 21, n. 78, 2021.
- [8] Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. , «Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study,» *PLOS ONE*, 2021.
- [9] Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Tabri NA, Lihawa N, «Comorbidities and mortality in COVID-19 patients,» *Gaceta Sanitaria*, vol. 35, pp. S530-S532, 2021.
- [10] Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, Artero-Mora A, Arnalich-Fernández F, García-Bruñén JM, Vargas-Núñez JA, Freire-Castro SJ, Manzano-Espinosa L, Perales-Fraile I, Crestelo-Viéitez A., «Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry.,» *Revista Clínica Española*, vol. 220, pp. 480-494, 2020.
- [11] (AIFA), Agenzia Italiana del Farmaco, «Recommendations on Medicines to be Used in Home Management of COVID-19 Cases.,» [Online]. Available: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/EN_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers7_09.02.2022.pdf.
- [12] «Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. National Institutes of Health.,» [Online]. Available: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>.
- [13] Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, Rossi L, Manganelli R, Loregian A, Navarin N, Abate D, Sciro M, Merigliano S, De Canale E, Vanuzzo MC, Besutti V, Saluzzo F, Onelia F, Pacenti M, Parisi SG, Carretta G, Dona, «Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo,» *Nature*, vol. 584, n. 7821, pp. 425-429, 2020.
- [14] Daniel P Oran, Eric J Topol., «Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review.,» *Ann Intern Med*, vol. 173, n. 5, pp. 362-367, 2020.
- [15] Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, Menzies D., «Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis,» *Plos One*, 2020.

- [16] El-Ghitany, E.M., Hashish, M.H., Farghaly, A.G. et al. , «Asymptomatic versus symptomatic SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional seroprevalence study.,» *Trop Med Health*, vol. 50, n. 98, 2022.
- [17] Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. , «Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis.,» *JAMA* , 2021.
- [18] Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al., «Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital.,» *Clin Microbiol Infect*, vol. 26, p. 1063e8, 2020.
- [19] Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al., «Clinical features and shortterm outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China,» *Clin Infect Dis*, vol. 71, p. 748 e 755, 2020.
- [20] 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, pp. 507-513, 395.
- [21] 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*, vol. 395, pp. 497-506, 2020.
- [22] 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.,» *JAMA*, vol. 323, n. 11, pp. 1061-1069, 2020.
- [23] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tre, «Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.,» *N Eng J Med*, vol. 383, pp. 2603-2615, 2020.

- [24] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Roupheal N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, , «Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine,» *N Eng J Med*, vol. 384, pp. 403-416, 2021.
- [25] El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Montefiori D, McDermont A, Rupp R, Lewis M, Swaminathan S, Griffin C, Fragoso V, Miller VE, Girard B, Paila YD, Deng W, Tomassini JE, Paris R, Schödel F, Das R, August A, Leav B, Miller JM, Zhou H, Pajon R; Coronavirus Eff, «Humoral Immunogenicity of the mRNA-1273 Vaccine in the Phase 3 Coronavirus Efficacy (COVE) Trial,» *J Inf Dis*, vol. 226, pp. 1731-1742, 2022.
- [26] El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, Campbell TB, Clark J, Jackson LA, Fichtenbaum CJ, Zervos M, Rankin B, Eder F, Feldman G, Kennelly C, Han-Conrad L, Levin M, Neuzil KM, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Maro, «Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase,» *N Eng J Med*, vol. 384, pp. 403-416, 2021.
- [27] Teo SP. , «Review of COVID-19 mRNA Vaccines: BNT162b2 and mRNA-1273,» *SAGE journals*, vol. 35, 2021.
- [28] Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, Buckley BS, Probyn K, Villanueva G, Henschke N, Bonnet H, Assi R, Menon S, Marti M, Devane D, Mallon P, Lelievre JD, Askie LM, Kredon T, Ferrand G, Davidson M, Riveros C, Tovey D, Meerpohl JJ, , «Efficacy and safety of COVID-19 vaccines,» 7 Dicembre 2022. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd015477>.
- [29] Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, Lewis N, Natarajan K, Stenehjem E, Grannis SJ, Han J, McEvoy C, Ong TC, Naleway AL, Reese SE, Embi PJ, Dascomb K, Klein NP, Griggs EP, Liao IC, Yang DH, Fadel WF, Grisel N, Goddard K, Pat, «Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: test negative, case-control study,» *BMJ*, 2022.
- [30] Yang ZR, Jiang YW, Li FX, Liu D, Lin TF, Zhao ZY, Wei C, Jin QY, Li XM, Jia YX, Zhu FC, Yang ZY, Sha F, Feng ZJ, Tang JL., «Efficacy of SARS-CoV-2

vaccines and the dose-response relationship with three major antibodies: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.,» *Lancet Microbe*, 2023.

- [31] Ailsworth SM, Keshavarz B, Richards NE, Workman LJ, Murphy DD, Nelson MR, Platts-Mills TAE, Wilson JM., «Enhanced SARS-CoV-2 IgG durability following COVID-19 mRNA booster vaccination and comparison of BNT162b2 with mRNA-1273,» *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 130, pp. 67-73, 2023.
- [32] Moreira ED Jr, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, Perez JL, Zerbini C, Dever ME, Jennings TW, Brandon DM, Cannon KD, Koren MJ, Denham DS, Berhe M, Fitz-Patrick D, Hammitt LL, Klein NP, Nell H, Keep G, Wang X, Koury K, Swanson KA, Cooper D, «Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine,» *N Eng J Med*, vol. 386, pp. 1910-1921, 2022.
- [33] Adams K, Rhoads JP, Surie D, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, Talbot HK, Casey JD, Zepeski A, Shapiro NI, Gibbs KW, Files DC, Hager DN, Frosch AE, Exline MC, Mohamed A, Johnson NJ, Steingrub JS, Peltan ID, Brown SM, Martin ET, Luring AS, Khan A, Busse LW, , «Vaccine effectiveness of primary series and booster doses against covid-19 associated hospital admissions in the United States: living test negative design study,» *BMJ*, 2022.
- [34] Thompson, M.G.; Natarajan, K.; Irving, S.A.; Rowley, E.A.; Griggs, E.P.; Gaglani, M.; Klein, N.P.; Grannis, S.J.; DeSilva, M.B.; Stenehjem, E.; al., et, «Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19 -Associated Emergency Department and U».
- [35] Kandeel M, Mohamed MEM, Abd El-Lateef HM, Venugopala KN, El-Beltagi HS., «Omicron variant genome evolution and phylogenetics,» 10 dicembre 2021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/jmv.27515>.
- [36] Ranjan K. Mohapatra, Ruchi Tiwari, Ashish K. Sarangi, Md. Rabiul Islam, Chiranjib Chakraborty, Kuldeep Dhama, «Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2: Concerns, challenges, and recent updates,» 3 febbraio 2022. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/jmv.27633>.
- [37] Tartof, Sara Y; Slezak, Jeff M; Puzniak, Laura; Hong, Vennis; Frankland, Timothy B; Ackerson, Bradley K; Takhar, Harpreet; Ogun, Oluwaseye A; Simmons, Sarah; Zamparo, Joann M; Jodar, Luis; McLaughlin, John M, «BNT162b2 vaccine

- effectiveness against SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5,» *Lancet*, vol. 22, pp. 1663-1665, 2022.
- [38] Braeye T, Catteau L, Brondeel R, van Loenhout JAF, Proesmans K, Cornelissen L, Van Oyen H, Stouten V, Hubin P, Billuart M, Djiena A, Mahieu R, Hammami N, Van Cauteren D, Wyndham-Thomas C., «Vaccine effectiveness against onward transmission of SARS-CoV2-infection by variant of concern and time since vaccination, Belgian contact tracing, 2021,» *Vaccine*, vol. 39, pp. 5456-5460, 2021.
- [39] Winokur P, Gayed J, Fitz-Patrick D, Thomas SJ, Diya O, Lockhart S, Xu X, Zhang Y, Bangad V, Schwartz HI, Denham D, Cardona JF, Usdan L, Ginis J, Mensa FJ, Zou J, Xie X, Shi PY, Lu C, Buitrago S, Scully IL, Cooper D, Koury K, Jansen KU, Türeci Ö, Şahin U, , «Bivalent Omicron BA.1-Adapted BNT162b2 Booster in Adults Older than 55 Years,» *N Eng J Med*, vol. 388, pp. 214-227, 2023.
- [40] Yang ZR, Jiang YW, Li FX, Liu D, Lin TF, Zhao ZY, Wei C, Jin QY, Li XM, Jia YX, Zhu FC, Yang ZY, Sha F, Feng ZJ, Tang JL., «Efficacy of SARS-CoV-2 vaccines and the dose-response relationship with three major antibodies: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials,» *Lancet Microbe*, 2023.
- [41] Suleyman, G.; Fadel, R.; Brar, I.; Kassab, R.; Khansa, R.; Sturla, N.; Alsaadi, A.; Latack, K.; Miller, J.; Tibbetts, R.; al., et, «Risk Factors Associated with Hospitalization and Death in COVID-19 Breakthrough Infections.,» *Infect. Dis.*, n. 9, 2022.
- [42] «Clinical Management of Adults Summary,» 28 dicembre 2022. [Online]. Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/clinical-management-of-adults-summary/>.
- [43] Yek, C.; Warner, S.; Wiltz, J.L.; Sun, J.; Adjei, S.; Mancera, A.; Silk, B.J.; Gundlapalli, A.V.; Harris, A.M.; Boehmer, T.K.; al., et, «Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series—465 Health Care Facilities, United States,» [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990440/>.
- [44] «Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: information for healthcare professionals.,» 15 Febbraio 2023. [Online]. Available:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> .

- [45] « Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. National Institutes of Health.» [Online]. Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized>.
- [46] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N, Cathcart AL, Parra S, Sager JE, Austin D, Peppercorn A, Alexander E, Yeh WW, Brinson C, Aldinger M, Shapiro AE; Investigators., COMET-ICE, «Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.» *JAMA*, vol. 327, n. 13, pp. 1236-1246, 2022.
- [47] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N, Cathcart AL, Hebner CM, Sager J, Mogalian E, Tipple C, Peppercorn A, Alexander E, Pang PS, Free A, Brinson C, Aldinger M, Shapiro AE; Inv, COMET-IC, «Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab.» *N Engl J Med*, vol. 385, n. 21, pp. 1941-1950, 2021.
- [48] Duerr R, Zhou H, Tada T, Dimartino D, Marier C, Zappile P, Wang G, Plitnick J, Griesemer SB, Girardin R, Machowski J, Bialosuknia S, Lasek-Nesselquist E, Hong SL, Baele G, Dittmann M, Ortigoza MB, Prasad PJ, McDonough K, Landau NR, St George K, Heguy A., «Delta-Omicron recombinant escapes therapeutic antibody neutralization.» *iScience*, vol. 26, n. 2, 2023.
- [49] Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Porrot F, Bolland WH, Nguyen Y, Casadevall M, Charre C, Péré H, Veyer D, Prot M, Baidaliuk A, Cuyppers L, Planchais C, Mouquet H, Baele G, Mouthon L, Hocqueloux L, Simon-Lorier, «Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies.» *Nature Medicine*, vol. 28, pp. 1297-1302, 2022.
- [50] Neil R. Aggarwal, Laurel E. Beaty; Bennett, Tellen D.; Carlson, Nichole E.; Mayer, David A.; Molina, Kyle C.; Peers, Jennifer L.; Russell, Seth; Wynia, Matthew K.; Ginde, Adit A., «Change in effectiveness of sotrovimab for preventing hospitalization and mortality for at-risk COVID-19 outpatients during an Omicron BA.1 and BA.1.1-

- predominant phase,» *International Journal of Infectious diseases*, vol. 128, pp. 310-317, 2023.
- [51] He Q, Wu L, Xu Z, Wang X, Xie Y, Chai Y, Zheng A, Zhou J, Qiao S, Huang M, Shang G, Zhao X, Feng Y, Qi J, Gao GF, Wang Q, «An updated atlas of antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron sub-variants including BQ.1.1 and XBB,» *Cell Rep Med.*, vol. 18, n. 4, 2023.
- [52] «Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies,» [Online]. Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>.
- [53] Kokic G, Hillen HS, Tegunov D, Dienemann C, Seitz F, Schmitzova J, Farnung L, Siewert A, Höbartner C, Cramer P., «Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir,» *Nature Communications*, vol. 12, n. 279, 2021.
- [54] Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. , «Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir,» *Viruses*, vol. 11, n. 4, p. 326, 2019.
- [55] «FDA Approves First Treatment for COVID-19,» 22 ottobre 2020. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>.
- [56] «Remdesivir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19,» AIFA, 18 settembre 2020. [Online]. Available: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_18.09.2020.pdf.
- [57] Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL, Kuritzkes DR, Sax PE, Wohl DA, Casciano R, Hodgkins P, Haubrich R, «Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comparative Analysis of In-hospital All-cause Mortality in a Large Multicenter Observational Cohort,» *Clinical Infectious Disease*, vol. 75, pp. e450-e458, 2021.
- [58] «Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19,» [Online]. Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>.
- [59] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S,

- Behenna-Renton N, Duff F, , «Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients,» *N Engl J Med*, vol. 386, pp. 305-315, 2022.
- [60] Adamsick, Meagan L; Gandhi, Ronak G.; Bidell, Monique R.; Elshaboury, Ramy H.; Bhattacharyya, Roby P.; Kim, Arthur Y.; Nigwekar, Sagar; Rhee, Eugene P.; Sise, Meghan E., «Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19,» *JASN*, vol. 31, pp. 1384-1386, 2020.
- [61] Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, Boras B, Cardin RD, Carlo A, Coffman KJ, Dantonio A, Di L, Eng H, Ferre R, Gajiwala KS, Gibson SA, Greasley SE, Hurst BL, Kadar EP, Kalgutkar AS, Lee JC, Lee J, Liu W, Mason SW, Noel, «An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19,» *Science*, vol. 374, pp. 1586-1593, 2021.
- [62] Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung SH., «An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy,» *J. Med. Chem.*, vol. 59, n. 14, pp. 6595-6628, 2016.
- [63] G Schmidtke, H G Holzhütter, M Bogyo, N Kairies, M Groll, R de Giuli, S Emch, M Groettrup, «How an Inhibitor of the HIV-I Protease Modulates Proteasome Activity*,» *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, pp. 35734-35740, 1999.
- [64] S. Vella, «Update on HIV protease inhibitors.,» *AIDS Clin Care*, vol. 7, n. 10, pp. 79-82, 88, 1995.
- [65] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators, «Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19,» *N Eng J Med*, vol. 382, pp. 1397-1408, 2022.
- [66] «Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization for Paxlovid. 2022,» [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
- [67] «Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications:,» [Online]. Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>.

- [68] Lee CC, Hsieh CC, Ko WC., «Molnupiravir-A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent.» *Antibiotics*, vol. 10, p. 1294, 2021.
- [69] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson, «Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients,» *N Eng J*, vol. 386, pp. 509-520, 2022.
- [70] Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, Peng J, Yang X, Liu M, Zhang C, Yuan J, Wang H, Li S, Lu H, Zhong W, Liu Y. , «Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial.» *Pharmacol*, vol. 13, 2022.
- [71] Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, André E, Leyssen P, Neyts J, Jochmans D., «Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern.» *Antiviral Research*, vol. 198, 2022.
- [72] Uraki R, Kiso M, Iida S, Imai M, Takashita E, Kuroda M, Halfmann PJ, Loeber S, Maemura T, Yamayoshi S, Fujisaki S, Wang Z, Ito M, Ujie M, Iwatsuki-Horimoto K, Furusawa Y, Wright R, Chong Z, Ozono S, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Li R, Liu Y, Larson , «Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.» *Nature*, vol. 607, pp. 119-127, 2022.
- [73] «US Food and Drug Administration. Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Molnupiravir.» [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/155054/download>.
- [74] «US Food and Drug Administration.» [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/155241/>.
- [75] White, M.R., «Gram-Negative Bacteremia.» *Arch. Intern. Med.* , Vol. %1 di %2110, 847., 1982.
- [76] Edwards, I.R.; Aronson, J.K., «Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management,» *Lancet*, vol. 356, pp. 1255-1259, 2020.
- [77] Novazzi, F.; Baj, A.; Genoni, A.; Focosi, D.; Maggi, F., «Expansion of L452R-Positive SARS-CoV-2 Omicron Variant, Northern Lombardy, Italy. Emerg.» *Infect. Dis*, vol. 28, n. 1301–1302, 2022.

- [78] Agha, M.; Blake, M.; Chilleo, C.; Wells, A.; Haidar, G., «Suboptimal Response to Coronavirus Disease 2019 Messenger RNA Vaccines in Patients With Hematologic Malignancies: A Need for Vigilance in the Postmasking Era. Open Forum,» *Infect Dis.*, n. 8, p. 353., 2021.

RINGRAZIAMENTI

Per prima cosa vorrei ringraziare il Professore Matteo Bassetti e il Dottor Antonio Vena per avermi dato la possibilità di partecipare a questo progetto di ricerca che mi fatto maturare dal punto di vista personale e professionale.

Il ringraziamento più sentito va alla mia famiglia che mi ha sempre sostenuto durante tutto il mio percorso e mi è sempre stata accanto, anche nei periodi più bui e difficili, dimostrandomi ogni giorno un amore immenso.

A mia madre che, nonostante le mie numerose critiche, rimane e rimarrà sempre il mio punto di riferimento; da te, sempre disponibile ad aiutare gli altri e a trovare un compromesso, spero di aver preso il carattere.

A mio padre che mi ha insegnato a ridere e scherzare anche nei momenti più neri; da te spero di aver ereditato il lato allegro e giocoso che ti contraddistingue.

A mia sorella con cui, in questi anni ho condiviso tantissime e bellissime esperienze: i tornei di beach-volley, gli allenamenti, i campionati... ognuna di queste mi ha fatto sentire sempre più vicino a te e ha rafforzato quel legame che ci unisce fin da quando, da piccoli, giocavamo insieme. Un grazie in particolare a te e Daniele per avermi reso zio di una piccola “nanetta bionda” che riesce a strapparmi un sorriso ogni volta che mi chiama “zio uca”.

Ai miei zii paterni, Enrico e Lorella e ai miei cugini Michael ed Elisa, con cui ho condiviso l'infanzia e che hanno reso, per quanto possibile, felice e spensierato un periodo terribile, il lockdown.

A mia nonna Giovanna per avermi dimostrato nella quotidianità un affetto sincero.

A mia zia materna, Raffaella, che, fin da bambino, ho sempre considerato una seconda mamma; hai sempre fatto di tutto per rendermi e vedermi felice standomi accanto e appoggiando ogni mia decisione.

A mio zio Edo perché nella tua semplicità trasmetti tutto il bene che mi vuoi.

A mia nonna Emilia, che non è riuscita a vedermi coronare questa prima tappa del mio sogno, ma che è stata la mia più grande sostenitrice.

Alla mia “famiglia acquisita”, che solamente 6 anni fa ha accolto un diciannovenne sperduto che non aveva la minima idea di come funzionasse una lavatrice e lo ha fatto crescere fino a diventare il laureato di oggi. A una seconda sorella, che mi è sempre stata vicina, sia come

amica sia come coinquilina, a una compagna di scuola, dalle elementari all' università, che, è sempre stata pronta a darmi una mano e alla più dolce della casa, che mi ha insegnato tantissimo ma ancora non mi ha detto cosa siano le cisti paratiroidee.

Ai miei amici dell' università, a chi c'è stato fin dall' inizio e a chi si è unito in corso d' opera, con voi ho trascorso i momenti più belli di quella che è stata la mia prima vera e propria esperienza fuori casa, mi avete fatto sentire accolto e mi avete accettato per quello che sono anche nei momenti in cui nemmeno io riuscivo a farlo. Siete delle persone davvero speciali e spero che, nonostante la distanza, non ci perderemo, ma credo che le videochiamate durante il Covid ci abbiano allenato.

Ai miei amici "della spiaggia" con cui ho passato delle magnifiche estati ma anche delle serate e vacanze stupende. Grazie a voi e alla vostra costante presenza tutti gli ostacoli che la vita mi ha presentato non sono mai sembrati davvero insormontabili e spero per questo, di poter sempre contare sul vostro sostegno.

Agli amici del liceo; si dice che una volta finite le superiori sia quasi impossibile rimanere in contatto con i propri compagni ma per noi non è stato così, nonostante gli anni che passano riusciamo sempre a ritrovarci nelle occasioni importanti e siamo riusciti a mantenere quel legame che ormai da quasi 11 anni ci unisce e che dimostra il bene che ci vogliamo.

A delle amiche spettacolari, che mi fanno apprezzare il lato più "frizzante" della vita e che sono o sarebbero disposte a prendere un volo di 2 ore per sentirmi parlare 10 minuti.

Nelle pubblicazioni scientifiche i nomi degli autori più importanti sono quelli che sono all'inizio o alla fine ed è per questo, che ho deciso di riservarti questo spazio. A te che sei uno dei più grandi finanziatori di Trenitalia e di SBB e che percorri migliaia di chilometri anche solo per passare 2 giorni con me. Sei entrato nella mia vita ormai da poco più di un anno ma con la tua dolcezza hai completamente rivoluzionato il mio mondo diventando la persona per me più importante. Grazie Antonio per essere quello che sei e per amarmi ogni giorno, spero di riuscire a darti almeno la metà del bene che mi dai tu.