



LA TERAPIA ANTIVIRALE NEI PAZIENTI CON COVID-19

Massimo Andreoni

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

Emanuele Focà

Università degli Studi di Brescia

Vania Giacomet

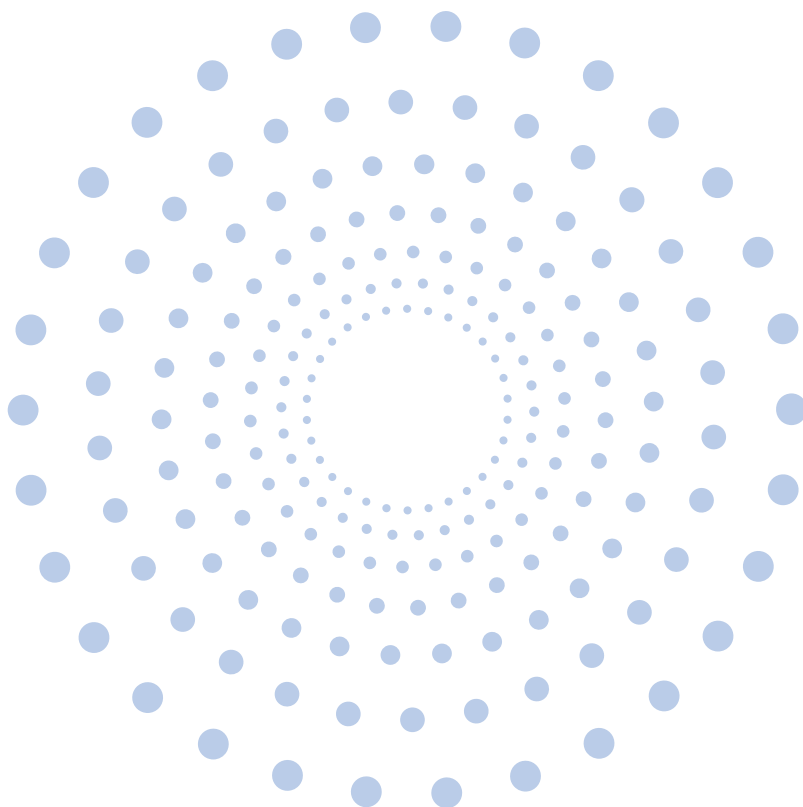
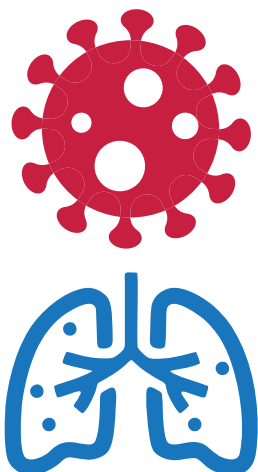
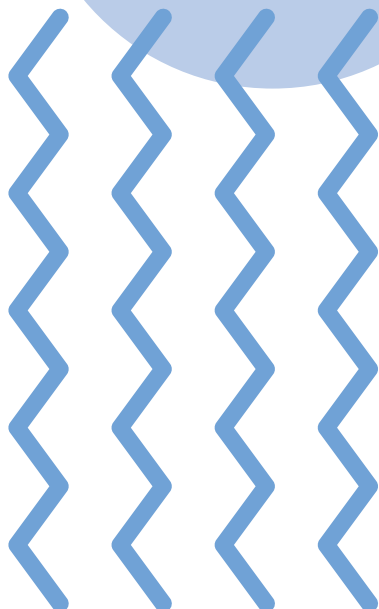
Università degli Studi di Milano

Claudio M. Mastroianni

Sapienza Università di Roma

Stefano Rusconi

Università degli Studi di Milano

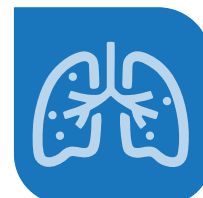
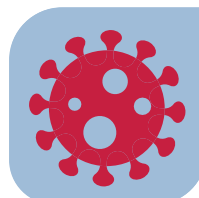




LA TERAPIA ANTIVIRALE NEI PAZIENTI CON COVID-19

Indice

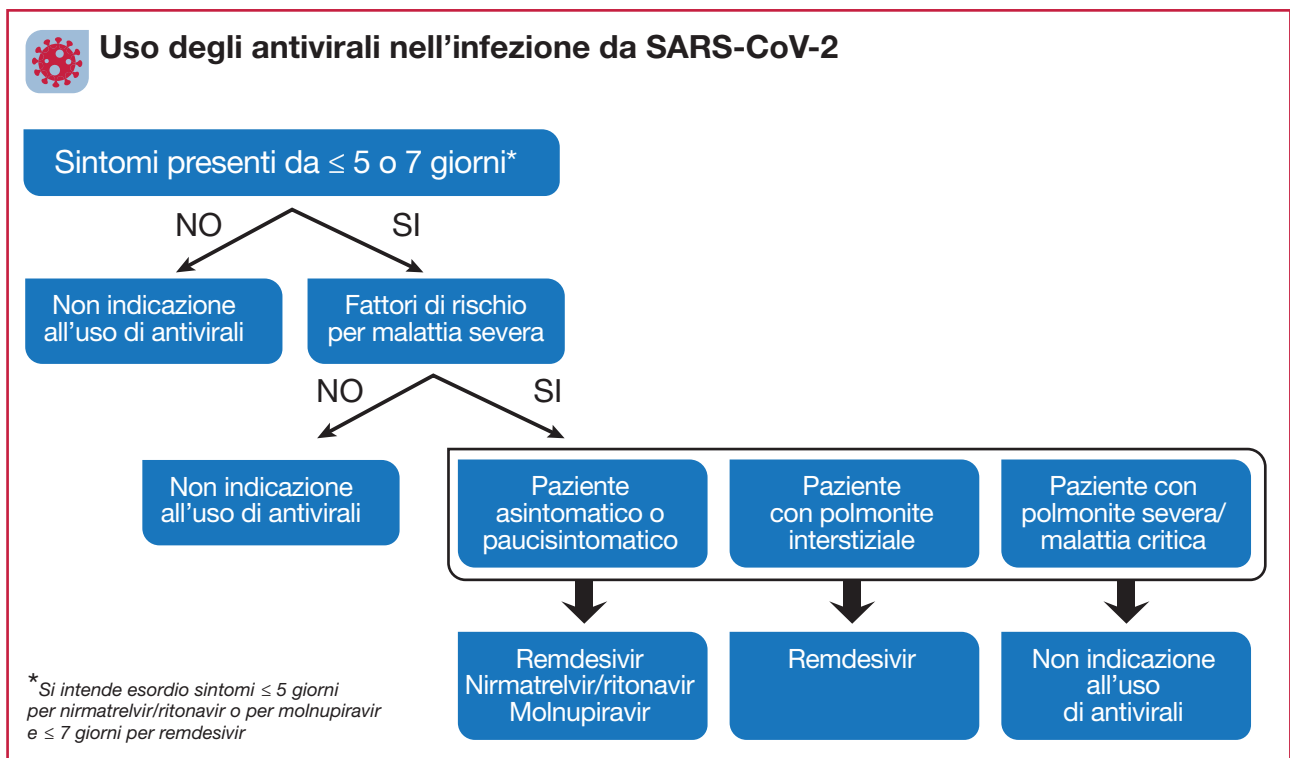
Introduzione	pag. 2
Remdesivir (Veklury™)	pag. 3
Remdesivir nel paziente pediatrico	pag. 6
Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™)	pag. 9
Molnupiravir (Lagevrio™)	pag. 10
Conclusioni e Prospettive future	pag. 11
Letture consigliate	pag. 12



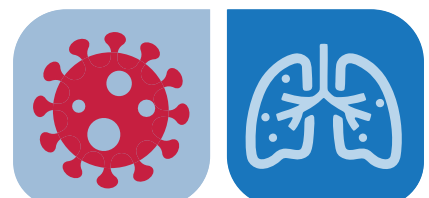
Introduzione

Nelle categorie di individui definiti “fragili” e quindi ad elevato rischio di progressione verso forme gravi di COVID-19, in caso di infezione da SARS-CoV-2 è previsto l’inizio di una terapia precoce mediante anticorpi monoclonali o farmaci antivirali. Il vantaggio dell’anticorpo monoclonale rispetto ai farmaci antivirali è quello di bloccare l’ingresso del virus nella cellula dell’ospite, e di indurre potenzialmente l’attività citotossica anticorpo dipendente nel caso le cellule vengano infettate. Inoltre, gli anticorpi monoclonali possono essere utilizzati anche in soggetti con politerapia non avendo interazioni farmacologiche con altri farmaci. Tuttavia, la rapida evoluzione di SARS-CoV-2 con lo sviluppo di nuove varianti e sottovarianti per lo sviluppo di mutazioni nella regione codificante la proteina *spike*, ha reso sempre meno efficaci gli anticorpi monoclonali a nostra disposizione in termini di capacità neutralizzante in particolare delle sottovarianti-varianti Omicron attualmente circolanti.

In questo scenario i farmaci antivirali stanno assumendo un ruolo sempre più importante nelle strategie di contenimento della malattia. Infatti, tutti e tre i farmaci antivirali utilizzati



LA **TERAPIA ANTIVIRALE**
NEI PAZIENTI CON **COVID-19**



oggi per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 (remdesivir, molnupiravir e nirmatrelvir/ritonavir) hanno mantenuto l'efficacia nei confronti di tutte le diverse varianti virali ed in particolare anche contro le sottovarianti di Omicron che presentano una maggiore capacità di evadere la risposta immune e di resistenza agli anticorpi monoclonali (BA.2.75, BQ.1, XBB, XBB.1.5).

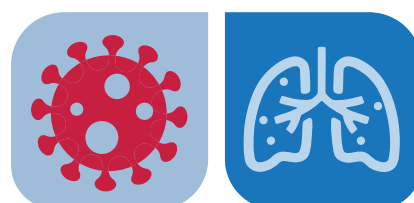
Remdesivir (Veklury™)

Remdesivir è un pro-farmaco analogo nucleotidico che viene metabolizzato a livello intracellulare ad un analogo dell'adenosina trifosfato che, inserito dalla polimerasi dell'RNA virale nella catena dell'RNA virale, ne causa una prematura terminazione.

Uno studio pubblicato su *Science* nel 2020 ha messo in luce che il "motore" della replicazione di SARS-CoV-2 è proprio l'enzima polimerasi nsp12, lo stesso che è il bersaglio del remdesivir. Il farmaco è risultato attivo, in studi preclinici, su infezioni da SARS-CoV e da MERS-CoV.

Sin dalle prime fasi della pandemia, nei protocolli terapeutici remdesivir è stato considerato, benché con pochissime evidenze, l'unico farmaco antivirale con un potenziale di efficacia plausibile, ed uno dei primi studi pubblicati, sull'utilizzo in *expanded access* di questa molecola ha dato ottimi risultati anche se la maggior parte dei pazienti fosse in uno stadio clinico avanzato e più della metà fosse in ventilazione meccanica. In particolare, il 68% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir ha registrato un miglioramento nella classe di supporto dell'ossigeno in un follow-up mediano di 18 giorni; il 57% (n=17/30) di quelli sottoposti a ventilazione meccanica sono stati estubati e il 47% (25/53) del totale è stato dimesso dall'ospedale. Dopo 28 giorni di follow-up, l'incidenza cumulativa del miglioramento clinico è stata dell'84% (dimissioni dall'ospedale e/o almeno un miglioramento di due punti in una scala predefinita di sei punti).

Successivamente alla pubblicazione del primo trial randomizzato controllato, remdesivir si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità e la durata dell'ospedalizzazione in precise categorie di pazienti. Una prima evidenza determinante è stata quella che l'inizio precoce della terapia antivirale era in grado di ridurre la necessità di ventilazione invasiva e la durata



dell'ospedalizzazione in pazienti con polmonite da SARS-CoV-2, mentre non si registravano vantaggi nei pazienti paucisintomatici, senza evidenza di polmonite, o in pazienti intubati per i quali non è stata osservata una riduzione della mortalità intraospedaliera. Pertanto, l'impiego di remdesivir, disponibile solo in formulazione endovenosa, è stato autorizzato dalle agenzie del farmaco statunitense ed europea solo per il trattamento della polmonite SARS-CoV-2 correlata, in pazienti con necessità di supporto di ossigeno a bassi flussi.

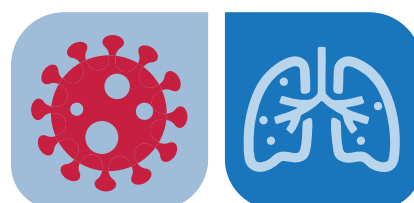
Alcuni studi randomizzati controllati, strutturati con disegni differenti, non hanno dato risultati sovrapponibili in termini di efficacia, a causa di due sostanziali aspetti: 1) grande eterogeneità dei pazienti inclusi negli studi, 2) estrema variabilità nel tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio del trattamento (maggiore era l'intervallo minore era l'efficacia di remdesivir).

A tutt'oggi remdesivir rimane l'unico farmaco antivirale che si è dimostrato efficace per tutti i pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 ed è presente nelle indicazioni delle varie linee guida (WHO, NIH, SIMIT).

In Europa, e così anche in Italia, remdesivir è autorizzato per il trattamento della polmonite da COVID-19 nei pazienti ospedalizzati, di peso >40 kg, che soddisfano tutte queste condizioni: polmonite, eGFR >30 mL/minuto, ALT <5 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento, e che richiedono ossigenoterapia supplementare (bassi o alti flussi o altro tipo di ventilazione non invasiva).

Nei mesi successivi all'introduzione delle vaccinazioni nel 2021, epoca in cui il numero di pazienti ospedalizzati con polmonite da SARS-CoV-2 era globalmente in riduzione, l'attenzione delle ricerca clinica si è concentrata maggiormente sulla prevenzione dell'evoluzione clinica dell'infezione da SARS-CoV-2; pertanto lo studio sulle molecole antivirali si è orientato verso la possibilità che una terapia antivirale precoce fosse in grado di ridurre il rischio di progressione della malattia soprattutto in pazienti che, per età o per presenza di co-morbidità, fossero a più alto rischio di malattia grave e morte.

Il regime di trattamento precoce con remdesivir (entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi) con una terapia breve di 3 giorni (*short-therapy*) è stato valutato nello studio PINETREE che ha mostrato una riduzione dell'87% del rischio di ospedalizzazione legata a COVID-19, di morte per qualsiasi causa entro 28 giorni, ed una riduzione dell'81% del rischio di visite mediche legate a COVID-19 entro 28 giorni. Lo studio ha pertanto dimostrato il vantaggio



dell'utilizzo di remdesivir in pazienti con infezione paucisintomatica da SARS-CoV-2 e alto rischio di progressione clinica.

In seguito a questi dati, l'utilizzo di remdesivir è stato autorizzato oltre che per il trattamento ospedaliero di polmoniti lievi-moderate anche nel trattamento delle forme precoci in pazienti adulti paucisintomatici, con peso >40 kg e funzionalità epato-renale conservata, che non richiedono ossigenoterapia supplementare e che presentano un aumento del rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19, con almeno uno dei seguenti fattori di rischio per progressione a malattia severa: età > 65 anni, BMI > 30, patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva, insufficienza renale cronica, broncopneumopatia grave, immunodeficienza primaria o acquisita, malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia), diabete mellito scompensato, epatopatia cronica, emoglobinopatie e patologie del neurosviluppo/neurodegenerative.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti con peso corporeo >40 Kg è:

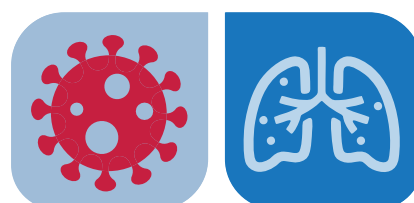
- **il giorno 1:** singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa e
- **dal giorno 2 in poi:** 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

Durata del trattamento

Nei soggetti non ospedalizzati per COVID-19 il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi. La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni. La somministrazione del farmaco deve avvenire in ambiente ospedaliero.

Nei soggetti ospedalizzati per COVID-19 con polmonite la durata totale del trattamento deve essere di almeno 5 giorni e non deve eccedere i 10 giorni. Gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni o a 10, sia nei pazienti con malattia moderata sia nella coorte di malattia severa.

Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione della funzionalità renale con eGFR >30 ml/min/1,73 m². Remdesivir non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non ne richieda l'utilizzo. Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trat-



tamento. Non è noto se remdesivir sia escreto nel latte materno.

In conclusione, remdesivir in questi primi 3 anni di pandemia, si è rivelato l'unico farmaco antivirale in grado di esplicitare la sua efficacia clinica in due diversi ambiti: nella fase precoce delle infezioni paucisintomatiche in pazienti ad alto rischio con il trattamento di 3 giorni, nelle polmoniti con il trattamento standard di almeno 5 giorni.

Remdesivir nel paziente pediatrico

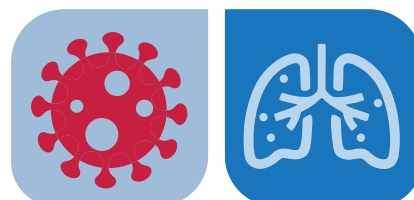
La maggior parte dei pazienti pediatrici manifesta sintomi pauci-moderatamente sintomatici nel decorso della infezione da SARS-CoV2 (i sintomi più comuni sono febbre, nausea/vomito, tosse, sintomi correlati ad una infezione delle vie aeree superiori simili a quelli delle comuni infezioni respiratorie). Rispetto agli adulti, i bambini con COVID-19 hanno una mortalità sostanzialmente inferiore e una minore necessità di ricovero. Le complicanze respiratorie dei bambini sono soprattutto il *croup* e la bronchiolite, nell'adolescente quadri di polmonite simile all'adulto; un piccolo numero di bambini può sviluppare la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) dopo 2 - 6 settimane dall'infezione.

I fattori di rischio per COVID-19 grave, identificati da studi osservazionali e meta-analisi, includono: avere ≥ 1 comorbidità, come malattie cardiache, disturbi neurologici, prematurità, diabete, obesità ($BMI > 95^{\circ}Ple$), malattie polmonari croniche, immunodepressione; fattori demografici, come l'età (< 1 anno e 10-14 anni) ed etnia non bianca.

A causa di queste differenze epidemiologiche e cliniche le dimensioni del fenomeno sono minori nel bambino rispetto all'adulto e per tale motivo è difficile ottenere la significatività di efficacia nei trattamenti. Quindi molte delle raccomandazioni nel trattamento dei bambini sono estrapolate dai dati dell'adulto dove la numerosità è di gran lunga superiore.

Per il trattamento dei pazienti pediatrici sommariamente possiamo distinguere: trattamento nei bambini a rischio di progressione severa, trattamento nei bambini ricoverati e trattamento domiciliare (bambini non ricoverati).

Remdesivir è stato approvato dalla FDA per i pazienti pediatrici di età ≥ 28 giorni e di peso ≥ 3 kg e da AIFA ed EMA per pazienti pediatrici di età ≥ 28 giorni e di peso ≥ 3 kg con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso



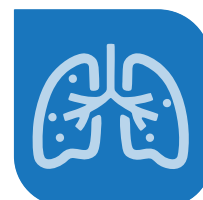
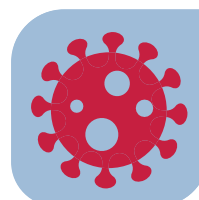
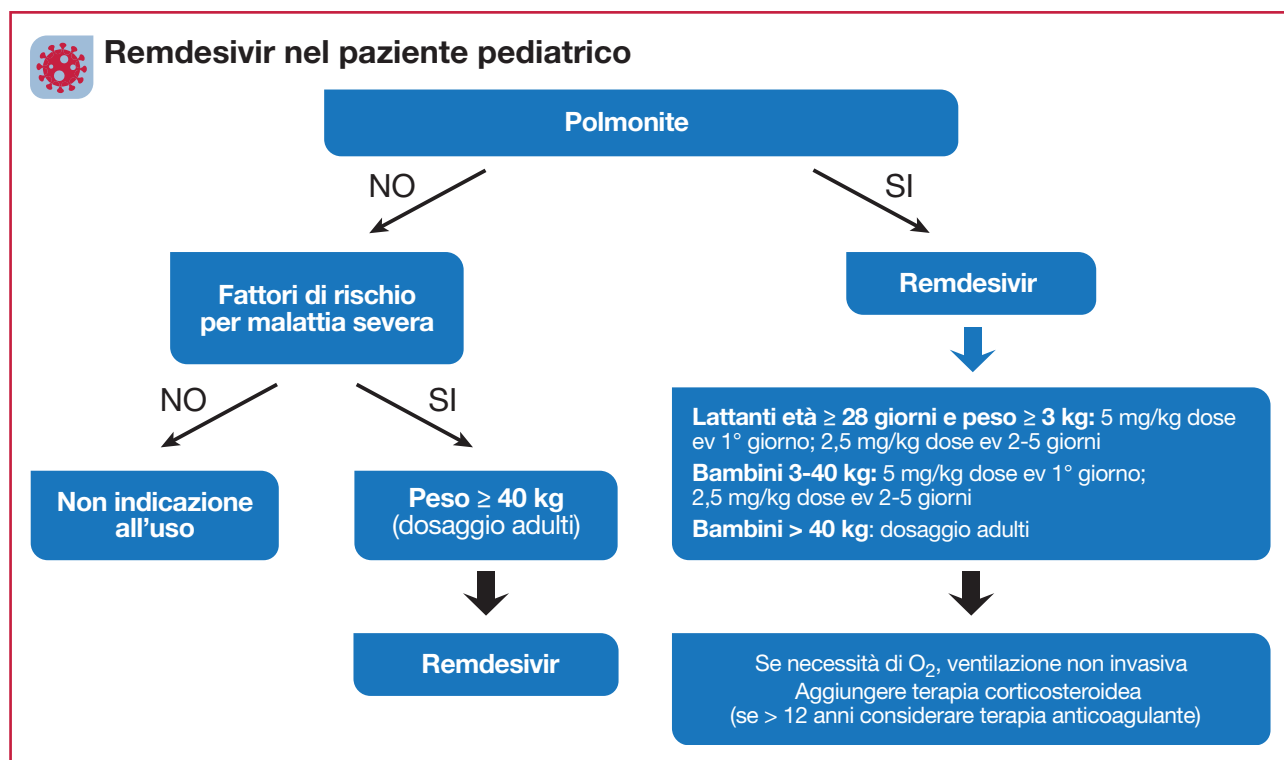
o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento) oppure per i pazienti pediatrici (che pesano almeno 40 kg) che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19.

Dosaggi:

- **lattanti età > 28 giorni e peso > 3 kg:** 5 mg/kg dose ev 1° giorno; 2,5 mg/kg dose ev 2-5 giorni
- **bambini 3-40 kg:** 5 mg/kg dose ev 1° giorno; 2,5 mg/kg dose ev 2-5 giorni
- **adolescenti > 40 kg:** 200 mg ev 1° giorno; 100 mg ev 2-5 giorno

Per la maggior parte dei pazienti ospedalizzati con polmonite, remdesivir deve essere somministrato per 5 giorni; il trattamento può essere esteso a 10 giorni per i pazienti gravemente malati che non sono migliorati clinicamente o per i pazienti che sono gravemente immunocompromessi.

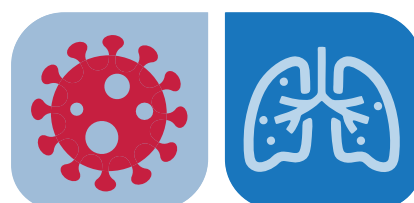
L'efficacia di remdesivir non è stata valutata in studi clinici su bambini ospedalizzati con



COVID-19. Uno studio di fase 2/3, a braccio singolo, in aperto ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica del farmaco in 53 bambini ospedalizzati con COVID-19 con peso compreso tra 3 kg e <40 kg trattati con remdesivir 5 mg/kg il giorno 1, seguito da remdesivir 2,5 mg/kg al giorno. Gli eventi avversi includevano danno renale acuto (11%) e un aumento dei livelli di alanina transaminasi (8%). Remdesivir e il suo metabolita attivo sono prevalentemente eliminati per via renale (74%), per cui nei bambini più piccoli con insufficienza renale il farmaco può accumularsi e causare un aumento degli eventi avversi. I risultati degli studi sugli adulti e dello studio di farmacocinetica pediatrica hanno portato il gruppo di esperti scientifici (*Panel NIH*) a raccomandare remdesivir per i bambini ospedalizzati che richiedono ossigeno convenzionale (BIII) e a raccomandare remdesivir con desametasone per i bambini con crescente necessità di ossigeno convenzionale (BIII). Il gruppo di esperti raccomanda inoltre remdesivir in combinazione con desametasone per i bambini che necessitano di ossigeno attraverso un dispositivo ad alto flusso o NIV-sistema di ventilazione meccanica a pressione positiva (BIII).

Per i bambini ricoverati per COVID-19 che non necessitano di ossigeno supplementare, il gruppo di esperti scientifici del NIH raccomanda remdesivir per i bambini di età compresa tra 12 e 17 anni che presentano il rischio più elevato di progressione verso una malattia grave, (CIII) (3).

Questa raccomandazione è stata estrapolata dai risultati dello studio PINETREE, che ha dimostrato una riduzione dell'ospedalizzazione tra gli adulti non vaccinati ad alto rischio trattati in ambito ambulatoriale. Tuttavia, non vi sono prove sufficienti a favore o contro l'uso di remdesivir nei bambini di 28 giorni di età a <12 anni e peso ≥ 3 kg che non necessitano di ossigeno supplementare e il cui utilizzo va valutato caso per caso.

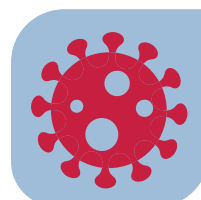


Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™)

Nirmatrelvir è un composto appartenente alla classe degli inibitori della proteasi che necessita del potenziamento farmacologico da parte di ritonavir. La somministrazione è orale ed il dosaggio è nirmatrelvir 300 mg più ritonavir 100 mg ogni 12 ore per 5 giorni. I più comuni effetti collaterali sono: diarrea, disgeusia, ipertensione, mialgia, reazioni di ipersensibilità ed epatotossicità. Esistono interazioni farmacologiche di una certa importanza quando nirmatrelvir/ritonavir è assunto con altri farmaci, in particolare i substrati del citocromo CYP3A, sia induttori che inibitori. Il trattamento con nirmatrelvir/ritonavir è indicato in pazienti adulti non ospedalizzati con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia e con condizioni cliniche concomitanti a rischio per lo sviluppo di una forma grave di COVID-19. Il trattamento deve essere somministrato il prima possibile e comunque entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi correlati all'infezione da SARS-CoV-2. L'AIFA raccomanda il completamento dell'intero ciclo di trattamento di 5 giorni anche se il paziente richiede il ricovero in ospedale per progressione ad una malattia di grado severo o critico dopo l'inizio del trattamento. Nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min), la dose del farmaco deve essere ridotta a nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg ogni 12 ore per 5 giorni, mentre il farmaco non deve essere somministrato in soggetti con grave insufficienza renale (eGFR < 30 mL/min).

I dati a supporto dell'autorizzazione si basano sull'analisi del trial clinico EPIC-HR, di fase 2/3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, in soggetti adulti sintomatici non ospedalizzati. I fattori di rischio per lo sviluppo di una forma severa di COVID-19 erano: diabete, sovrappeso con BMI >25 , malattia polmonare cronica, malattia renale cronica, fumo, malattia immunosoppressiva o trattamento immunosoppressivo, malattie cardiovascolari, ipertensione, anemia falciforme, cancro attivo, età ≥ 60 anni indipendentemente dalle comorbidità. Lo studio ha dimostrato che il farmaco era in grado di ridurre dell'88% il rischio di ospedalizzazione o morte quando confrontato con il placebo.

LA **TERAPIA ANTIVIRALE**
NEI PAZIENTI CON **COVID-19**

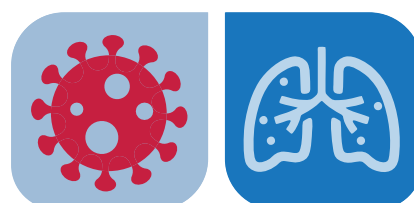


Molnupiravir (Lagevrio™)

Molnupiravir è un composto appartenente alla classe degli analoghi nucleosidici, nello specifico è un inibitore dell'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRP). La somministrazione è orale ed il dosaggio è di 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni. I più comuni effetti collaterali sono: diarrea, nausea, vertigini, reazioni di ipersensibilità e tossicità embrionale e fetale. La contraccezione maschile è richiesta durante in trattamento e deve essere proseguita per 3 mesi dall'ultima dose. Il trattamento con molnupiravir è indicato per gli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19. Molnupiravir deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti con compromissione epatica o renale.

I dati clinici si basano sull'analisi *ad interim* dei dati provenienti da 775 soggetti randomizzati nello studio di fase 3 MOVE-OUT, uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, in pazienti adulti non ospedalizzati con diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio. I pazienti eleggibili non erano stati vaccinati contro SARS-CoV-2 e avevano manifestato l'insorgenza dei sintomi entro 5 giorni dall'arruolamento. All'inizio dello studio, i pazienti non stavano ricevendo ossigenoterapia supplementare e presentavano almeno uno dei fattori di rischio per la progressione a malattia severa: età pari o superiore a 60 anni, diabete, obesità (BMI > 30), malattia renale cronica, malattie cardiache gravi, broncopneumopatia cronica ostruttiva o malattia oncologica in atto. Lo studio ha dimostrato che il farmaco era in grado di ridurre del 30% il rischio di ospedalizzazione o morte quando confrontato con il placebo.





LA **TERAPIA ANTIVIRALE**
NEI PAZIENTI CON **COVID-19**



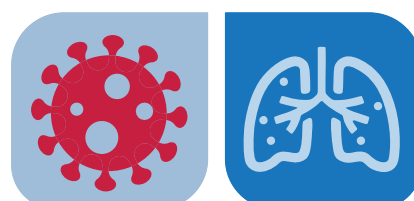
Conclusioni e Prospettive future

L'evoluzione delle strategie terapeutiche antivirali efficaci nei confronti SARS-CoV-2 permette oggi di avere valide armi nel contrasto dell'infezione. La rapida evoluzione del virus con lo sviluppo di nuove varianti ha spesso ridotto l'efficacia degli anticorpi monoclonali a nostra disposizione. In questo scenario i farmaci antivirali, avendo mantenuto l'efficacia nei confronti tutte le diverse varianti e sottovarianti virali, stanno assumendo un ruolo sempre più importante nelle strategie di contenimento della malattia. Inoltre, ad oggi non è stata ancora dimostrata l'emergenza di ceppi virali resistenti ai farmaci antivirali successivamente al trattamento, né la trasmissione di ceppi virali resistenti. Il remdesivir è l'unico antivirale che ha dimostrato in trial clinici l'efficacia nei confronti di SARS-CoV-2 non solo nel paziente adulto ma anche in quello pediatrico, sia in una fase iniziale dell'infezione che in presenza di polmoniti lievi-moderate.

Esistono ancora molti aspetti da chiarire su quale possa essere l'azione dei farmaci antivirali nelle diverse fasi della malattia COVID-19. Per esempio, ad oggi non è ancora chiarito

 Terapie antivirali disponibili		
Paziente asintomatico o paucisintomatico ad alto rischio di progressione a malattia severa*	Paziente ospedalizzato con polmonite interstiziale*	Paziente ospedalizzato con polmonite severa o malattia critica
		
Remdesivir Giorno 1: singola dose di carico da 200 mg e.v. Giorni 2 e 3: 100 mg/die e.v.	Remdesivir Giorno 1: singola dose di carico da 200 mg e.v. Giorni da 2 a 5: 100 mg/die e.v.	
Molnupiravir 800 mg (4 cps da 200 mg) per os BID per 5 giorni		
Nirmatrelvir Ritonavir 300/100 mg (2 cpr da 150 mg di nirmatrelvir + 1 cpr da 100 mg di ritonavir) per os BID per 5 giorni		
		Note: *: vedi testo; e.v.: infusione endovenosa; cps: capsule; BID: bis in die; cpr: compresse

LA **TERAPIA ANTIVIRALE**
NEI PAZIENTI CON **COVID-19**

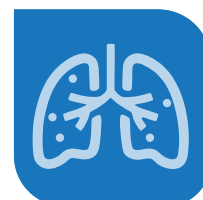
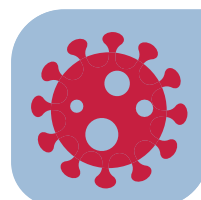


se il trattamento con farmaci antivirali con abbattimento rapido della carica virale possa ridurre il rischio della comparsa di una sintomatologia riconducibile a *Long-Covid*. Inoltre, la frequente osservazione di *breakthrough* virale, soprattutto in soggetti immunocompromessi, successivo al trattamento con farmaci antivirali ha posto le basi per l'ipotesi non solo del prolungamento del tempo di somministrazione dei farmaci, ma anche della necessità di eseguire più cicli terapeutici. Un'altra potenzialità potrebbe essere quella di associare più farmaci antivirali, anche in relazione alla dimostrazione di una attività sinergica *in vitro* nei confronti del virus.

In conclusione, la terapia antivirale oggi per il COVID-19 rappresenta uno dei principali successi per il contenimento della pandemia.

Lecture consigliate

- **Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al; DisCoVeRy Study Group.** Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):209-221.
- **Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al.** Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9:e00221-18.
- **Aiello TF, García-Vidal C, Soriano A.** Antiviral drugs against SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Oct;35 (Suppl 3):10-15.
- **Ahmed A, Rojo P, Agwu A, et al.** Remdesivir treatment for COVID-19 in hospitalized children: CARAVAN interim results. 2022.
- **Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group Members.** Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.
- **Blair HA.** Nirmatrelvir plus ritonavir in COVID-19: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect.* 2022 Dec 6;1-7.
- **COVID-19 Treatment Guidelines Panel.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponibile all'indirizzo <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- **Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al.** Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022 Dec 13:M22-2141. doi: 10.7326/M22-2141.
- **Gao Y, Yan L, Huang Y, et al.** Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science.* 2020 Apr 10. pii: eabb7498.
- **Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators.** Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):305-315.
- **Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al.** Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Co-



vid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2327-2336.

- **Haddad F, Dokmak G, Karaman R.** A Comprehensive Review on the Efficacy of Several Pharmacologic Agents for the Treatment of COVID-19. *Life (Basel).* 2022 Nov 1;12(11):1758.
- **Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al.** Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):509-520.
- **Imai M, Ito M, Kiso M, et al.** Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med,* December 7, 2022.
- **Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2.** Edizione 5.0, 2 aprile 2022. *SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), Sezione Regione Lombardia.*
- **WHO Solidarity Trial Consortium;** Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497-511.
- <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>
- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/management-of-hospitalized-adults-summary>
- www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Remdesivir_update02_12.01.2022.pdf

LA **TERAPIA ANTIVIRALE**
NEI PAZIENTI CON **COVID-19**

Con il contributo
non condizionante di

