

A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs, scattered across a dark red, textured background. The cells vary in focus and size, creating a sense of depth.

15° corso

INCONTRI PRATICI DI EMATOLOGIA

NH Darsena Hotel
Savona

Dr. Artom Francesco

Importanza della profilassi antinfettiva e
del Covid-19 nei pazienti in terapia con
nuovi farmaci



Qualche numero...

Ultimi dati OMS. (Fonte: Health Emergency Dashboard, 2 novembre 2023):

- **771.679.618** casi confermati nel mondo dall'inizio della pandemia
- **6.977.023** morti

In Europa:

- **277.916.217** casi confermati
- **2.257.042** morti

• Alla fine di dicembre 2020 → campagna vaccinale contro il COVID-19, con l'obiettivo non solo di proteggere la popolazione fragile, ma di vaccinare in tempi rapidi la stragrande maggioranza della popolazione italiana.

• *sono stati evitati circa 8 milioni di casi, oltre 500.000 ricoveri, oltre 55.000 ricoveri in terapia intensiva e circa 150.000 decessi (dati ISS 2021-2022)*

Il 5 maggio 2023 il direttore generale dell'OMS → Fine emergenza sanitaria globale

Diffusione dell'epidemia

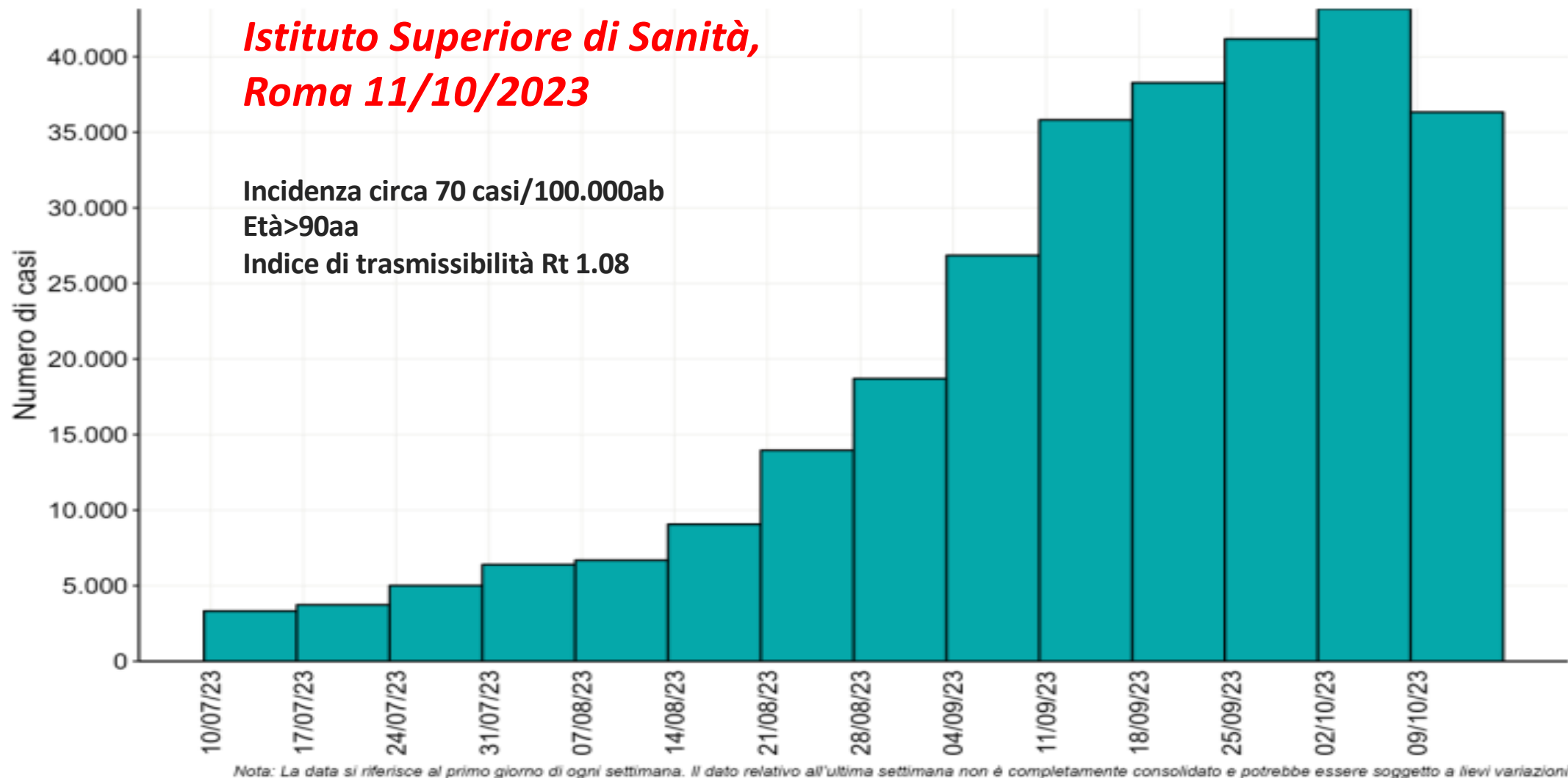


Figura 1 - Numero settimanale di diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 segnalate in Italia per settimana prelievo/diagnosi negli ultimi tre mesi

AGGIORNAMENTO SETTIMANALE Casi Covid-19 in Italia

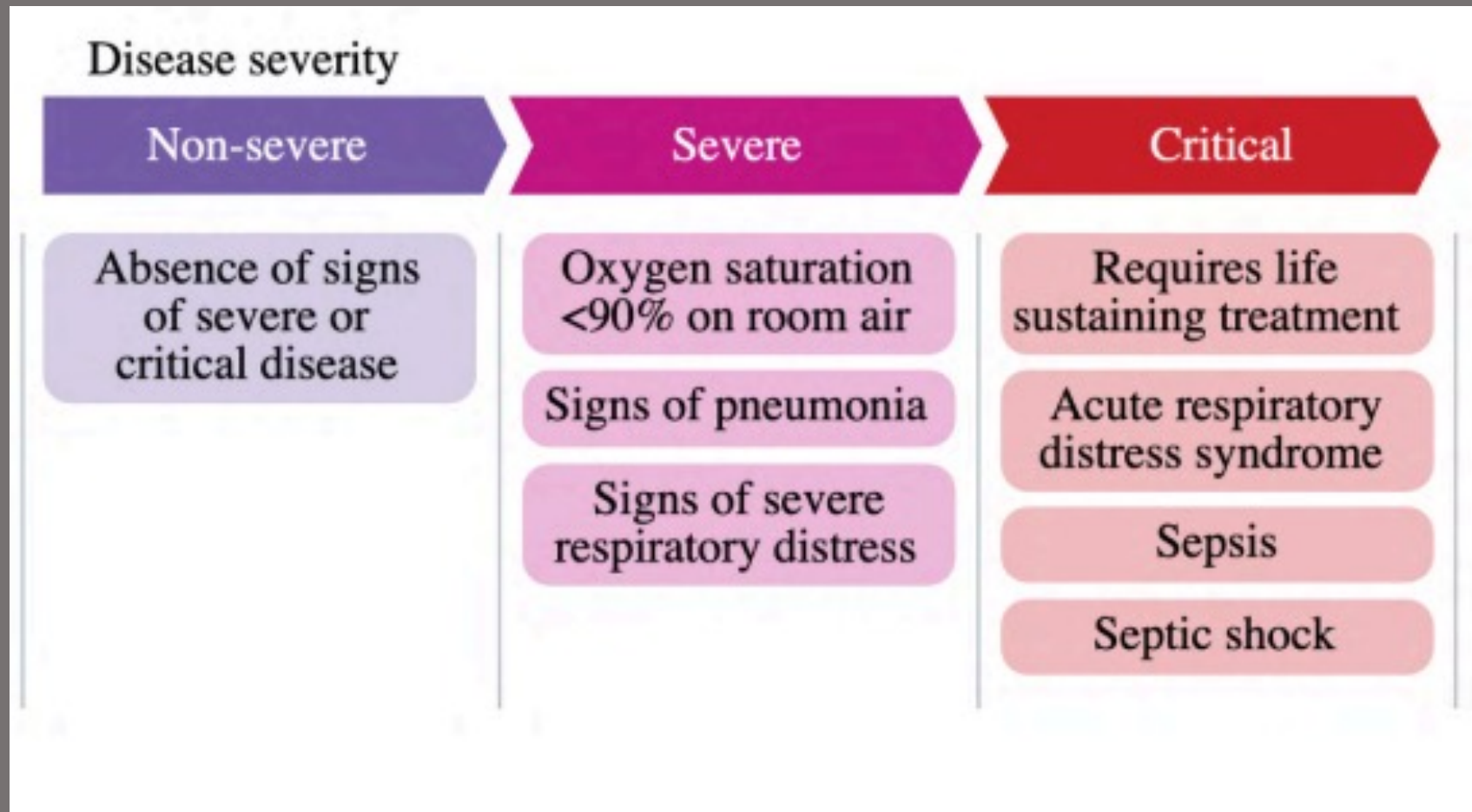
26 ottobre 2023 - 01 novembre 2023 Dati aggregati

Regioni/PPAA - Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità

REGIONE/PA	Nuovi casi		Deceduti		Tamponi		Tasso di positività	
	Settimana corrente	Settimana precedente	Settimana corrente	Settimana precedente	Settimana corrente	Settimana precedente	Settimana corrente	Settimana precedente
	26 ottobre 2023 - 01 novembre 2023	19-25 ottobre 2023	26 ottobre 2023 - 01 novembre 2023	19-25 ottobre 2023	26 ottobre 2023 - 01 novembre 2023	19-25 ottobre 2023	26 ottobre 2023 - 01 novembre 2023	19-25 ottobre 2023
Abruzzo	664	616	2	4	4.393	4.818	15,1%	12,8%
Basilicata	50	35	0	1	660	707	7,6%	5,0%
Calabria	237	298	4	6	3.201	3.649	7,4%	8,2%
Campania	1.512	2.025	4	7	22.314	26.401	6,8%	7,7%
Emilia-Romagna	2.220	2.053	15	19	13.884	14.462	16,0%	14,2%
Friuli Venezia Giulia	569	614	11	9	3.359	3.409	16,9%	18,0%
Lazio	2.515	3.295	8	14	20.875	24.179	12,0%	13,6%
Liguria	624	765	3	2	4.305	6.582	14,5%	11,6%
Lombardia	6.778	6.332	58	62	41.451	42.863	16,4%	14,8%
Marche	501	585	4	0	1.496	1.657	33,5%	35,3%
Molise	43	87	4	6	741	910	5,8%	9,6%
P.A. Bolzano	234	273	3	4	742	844	31,5%	32,3%
P.A. Trento	304	340	1	3	1.300	1.520	23,4%	22,4%
Piemonte	3.064	2.685	2	3	21.459	21.863	14,3%	12,3%
Puglia	1.242	1.369	2	4	12.453	13.780	10,0%	9,9%
Sardegna	179	391	0	2	1.972	3.015	9,1%	13,0%
Sicilia	107	115	8	8	1.349	1.196	7,9%	9,6%
Toscana	1.469	1.573	8	24	12.186	13.277	12,1%	11,8%
Umbria	532	533	4	3	2.721	2.909	19,6%	18,3%
Valle d'Aosta	93	77	0	0	457	475	20,4%	16,2%
Veneto	4.435	3.862	7	15	34.780	35.034	12,8%	11,0%
ITALIA	27.372	27.923	148	196	206.098	223.550	13,3%	12,5%



WHO (January 2023):



- contesto attuale di malattia stabilizzata → convivenza ?
- Anche se l'infezione è cambiata esistono fattori di rischio!

Tabella 1: Fattori di rischio di evoluzione verso una forma grave per la prescrizione di anticorpi monoclonali e di antivirali. Al fine della prescrizione almeno uno deve essere presente.¹¹

BMI \geq 30 kg/m ²	broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica	Immunodeficienza primaria o acquisita
Insufficienza renale cronica (includere dialisi peritoneale ed emodialisi) ¹²	malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione arteriosa con concomitante danno d'organo, ictus)	epatopatia cronica ⁶
diabete mellito non compensato (HbA1c > 9,0% - 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva	età > 65 anni
emoglobinopatie	patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative	

ARTICLES | VOLUME 7, ISSUE 10, E737-E745, OCTOBER 2020

[Download Full Issue](#)

Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study

Prof Francesco Passamonti, MD   • Chiara Cattaneo, MD • Prof Luca Arcaini, MD • Riccardo Bruna, MD •

Prof Michele Cavo, MD • Francesco Merli, MD • et al. [Show all authors](#)

Published: August 13, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9) • [Check for updates](#)



BECOME AN
EHA MEMBER

VISIT
EHA CAMPUS

READ
HemaSphere

[Membership](#) [Congress](#) [Education](#) [European Affairs](#) [Guidelines](#) [Meetings](#) [Research](#) [YoungEHA](#) [About us](#)

EPICOVIDEHA survey

COVID-19 infections in patients with Hematological Malignancies - Results from EHA-IDWP registry

- EPICOVIDEHA is an international open web-based registry for patients with haematological malignancies infected with SARS-CoV-2,
- The survey has been approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of the participating centres,
- EPICOVIDEHA has been registered at www.clinicaltrials.gov with the identifier NCT04733729,
- Participating institutions documented episodes of COVID-19 in their patients with baseline HM between March 2020 and December 2020. The last follow-up for all patients was 30 April 2021,
- Data were collected via the EPICOVIDEHA electronic case report form (eCRF), available at www.clinicalsurveys.net. For access, please contact jon.salmanton-garcia@uk-koeln.de.

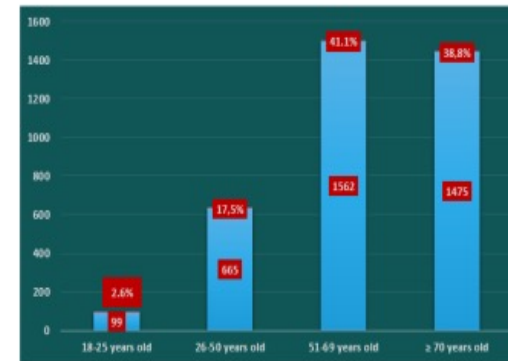
COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association survey (EPICOVIDEHA)



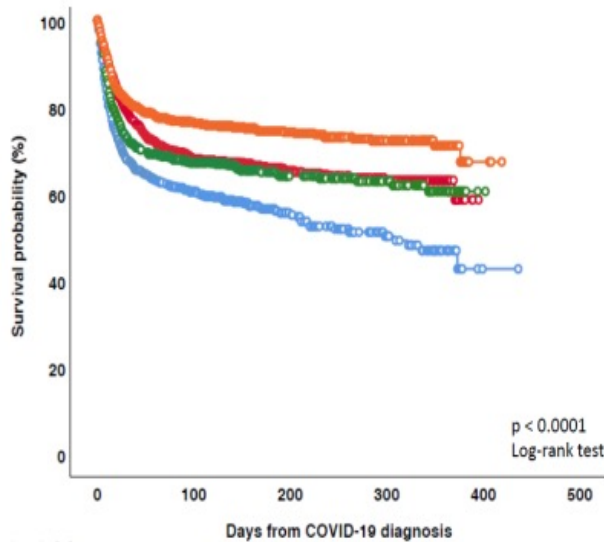
4117 cases registered in the EPICOVIDEHA platform

3801 valid cases

- 316 cases excluded
- Age <18 years
 - Clinical diagnosis of COVID-19
 - Double entry
 - Hema diseases/Solid cancer
 - Hema malignancy after CoVID
 - Incomplete information
 - More than 5 y off-therapy



Female	1579	41.5%
Male	2222	58.5%



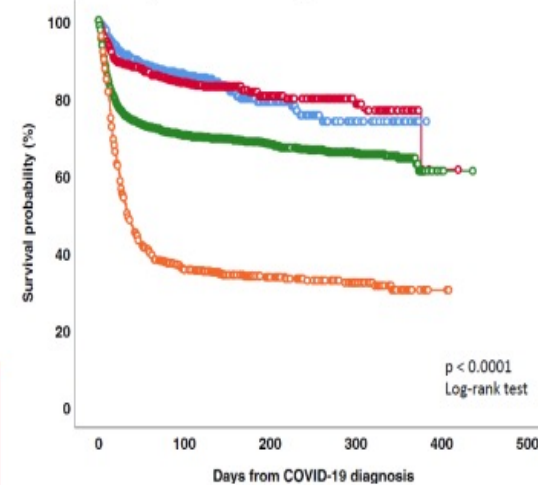
Other malignancies (1254)

NHL (1080)

MM (682)

AML + MDS (774)

In 2020 the overall mortality was 31.2%



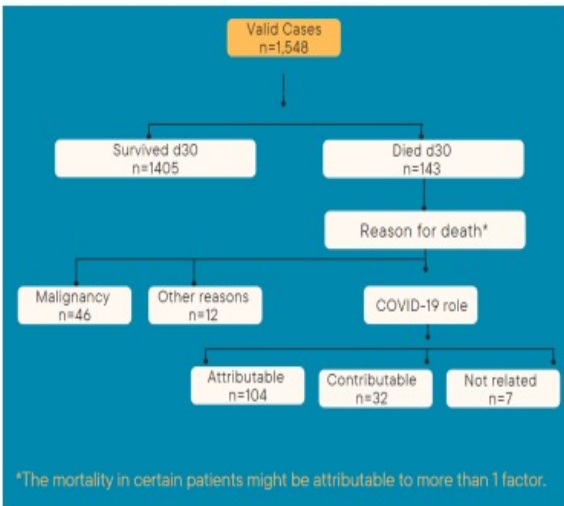
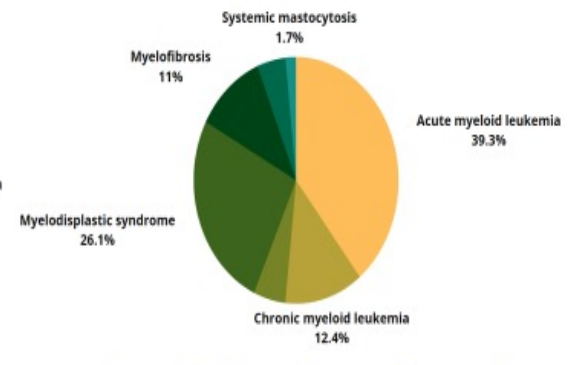
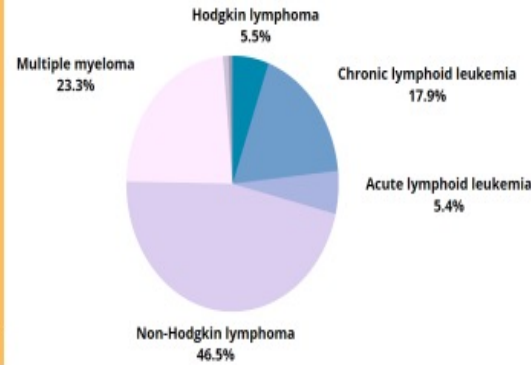
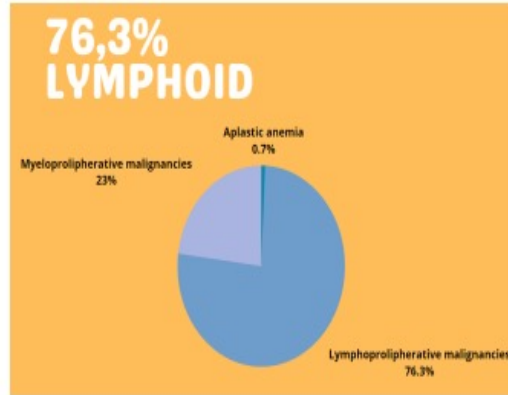
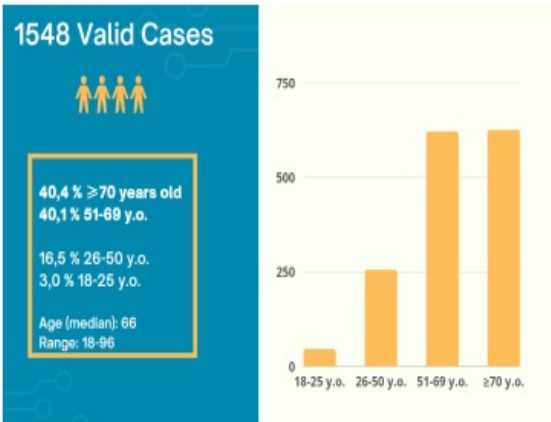
Asymptomatic (672)

Mild infection (658)

Severe infection (1734)

Critical infection (686)

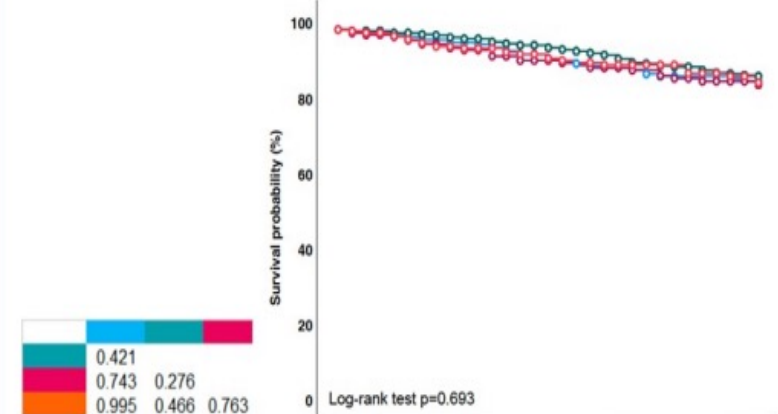
Breakthrough COVID-19 infections in vaccinated patients with Hematological Malignancies - Results from EPICOVIDEHA survey



After 30-days follow-up from COVID-19 diagnosis, 143 patients (9%) died.

The mortality rate was significantly lower than in the pre-vaccine era (31%).

In the multivariable analysis, older age (p<0.001), active HM (p<0.001) were associated with mortality.



	Number of patients at risk	Days from COVID-19 diagnosis		
MM	275	215	152	114
NHL	549	452	346	236
CLL	211	165	125	92
AML/MDS	233	183	141	96

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Interventions



Strong recommendations in favour

For those with highest risk of hospital admission



Weak or conditional recommendations in favour

Use the interactive multiple comparison tool to compare and choose treatments

MATCH-IT

Disease severity



Non-severe	Severe	Critical
Absence of signs of severe or critical disease	Oxygen saturation <90% on room air Signs of pneumonia Signs of severe respiratory distress	Requires life sustaining treatment Acute respiratory distress syndrome Sepsis Septic shock
<p>Nirmatrelvir and ritonavir</p> <p>Molnupiravir</p> <p>Remdesivir</p>	<p>Corticosteroids</p> <p>IL-6 receptor blockers</p> <p>Baricitinib</p> <p>Remdesivir</p>	<p>All three may be combined</p>

UPDATE

Pregnant or lactating women can now be offered nirmatrelvir and ritonavir in shared decision making

Mitigation strategies to reduce potential harms should be implemented



Uso degli antivirali nell'infezione da SARS-CoV-2

Sintomi presenti da ≤ 5 o 7 giorni*

NO

SI

Non indicazione
all'uso di antivirali

Fattori di rischio
per malattia severa

NO

SI

Non indicazione
all'uso di antivirali

Paziente
asintomatico o
paucisintomatico

Paziente
con polmonite
interstiziale

Paziente con
polmonite severa/
malattia critica

Remdesivir
Nirmatrelvir/ritonavir
Molnupiravir

Remdesivir

Non indicazione
all'uso
di antivirali

* Si intende esordio sintomi ≤ 5 giorni per nirmatrelvir/ritonavir o per molnupiravir e ≤ 7 giorni per remdesivir

Nirmatrelvir/Ritonavir

- Adulti non ospedalizzati per COVID 19 con malattia lieve-moderata che non necessitano di O2 e hanno elevato rischio di progressione a forma severa.
- FDA approva primo antivirale orale
- Studio EPIC HR → riduzione 89% di ospedalizzazione e decesso (endpoint)
- Tp appena possibile e entro 5 giorni da insorgenza dei sintomi
- Prescrizione anche da MMG





- 300mg nirmatrelvir (2cp da 150mg) + 100mg di ritonavir assunti insieme per os/12h per 5 giorni
- Si raccomanda completamento del ciclo anche se il pz dovesse essere ricoverato in ospedale




eGFR 30-60 ml/min assumere 1 cp nirmatrelvir e 1 cp ritonavir

Tab. 2 parte A

Farmaci che NON possono/NON è opportuno sospendere	Farmaci che possono essere sospesi per un breve periodo
<p>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata</p> 	<p>La somministrazione di Paxlovid richiede la sospensione temporanea di:</p> 
<input type="checkbox"/> Amiodarone	<input type="checkbox"/> Alfuzosina
<input type="checkbox"/> Apixaban°	<input type="checkbox"/> Astemizolo
<input type="checkbox"/> Bosentan	<input type="checkbox"/> Atorvastatina
<input type="checkbox"/> Carbamazepina	<input type="checkbox"/> Avanafil
<input type="checkbox"/> Chinidina	<input type="checkbox"/> Clorazepato
<input type="checkbox"/> Clopidogrel [solo nel seguente scenario: nelle 6 sett. successive a PTCA o in pz ad alto rischio trombotico]	<input type="checkbox"/> Colchicina
<input type="checkbox"/> Clozapina	<input type="checkbox"/> Derivati dell'ergotamina (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina), metilergonovina
<input type="checkbox"/> Dabigatran°	<input type="checkbox"/> Diazepam (come sedativo)
<input type="checkbox"/> Diazepam (a scopo antiepilettico)	<input type="checkbox"/> Estazolam
<input type="checkbox"/> Digossina	<input type="checkbox"/> Flurazepam
<input type="checkbox"/> Divalproex	<input type="checkbox"/> Iperico
<input type="checkbox"/> Dronedarone	<input type="checkbox"/> Lomitapide
<input type="checkbox"/> Encainide	<input type="checkbox"/> Lovastatina o prodotti a base di monacolina veg.
<input type="checkbox"/> Edoxaban°	<input type="checkbox"/> Petidina
<input type="checkbox"/> Fenitoina	<input type="checkbox"/> Piroxicam
<input type="checkbox"/> Fenobarbital	<input type="checkbox"/> Rosuvastatina
<input type="checkbox"/> Flecainide	<input type="checkbox"/> Silodosina
<input type="checkbox"/> Ivabradina	<input type="checkbox"/> Simvastatina
<input type="checkbox"/> Lamotrigina	<input type="checkbox"/> Terfenadina
<input type="checkbox"/> Lurasidone	<input type="checkbox"/> Triazolam
<input type="checkbox"/> Pimozide	<input type="checkbox"/> Vardenafil
<input type="checkbox"/> Propafenone	
<input type="checkbox"/> Quetiapina	
<input type="checkbox"/> Ranolazina	
<input type="checkbox"/> Riociguat	
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban	
<input type="checkbox"/> Salmeterolo	
<input type="checkbox"/> Sildenafil (ipertensione polmonare)	
<input type="checkbox"/> Tadalafil (ipertensione polmonare)	
<input type="checkbox"/> Ticagrelor	
<input type="checkbox"/> AVK (Acenocumarolo o Warfarin)°	

°La possibilità di cosomministrare Paxlovid® contemporaneamente ad apixaban, dabigatran, edoxaban o AVK potrà essere considerata quando il prescrittore può usufruire del supporto specialistico o nell'ambito di un progetto di collaborazione che consenta di valutare caso per caso la strategia terapeutica più opportuna. Nel caso si decida di non sospendere il trattamento si raccomanda di consultare il link della Liverpool University: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Tab.2 parte C Farmaci di uso specialistico

<p>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata</p> 	
<input type="checkbox"/> Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 moderato/forte, l'interazione può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® con conseguente riduzione della sua efficacia antivirale. Inoltre, le concentrazioni di apalutamide possono essere ↑ aumentate da Paxlovid®, determinando il rischio di gravi eventi avversi tra cui convulsioni.
<input type="checkbox"/> Neratinib	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di neratinib, e ciò può causare gravi eventi avversi a rischio di vita fra cui l'epatotossicità.
<input type="checkbox"/> Venetoclax	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di venetoclax e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale nella fase di titolazione del farmaco. Durante la fase di steady state la dose deve essere ridotta almeno del 70% se si somministra Paxlovid®; è quindi opportuno evitare tale associazione.
<input type="checkbox"/> Ac. fusidico (per OS)	L'interazione ↑ la concentrazione di ac. fusidico e di Paxlovid®.
<input type="checkbox"/> Rifampicina	Essendo la rifampicina un forte induttore enzimatico, può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® e quindi la sua efficacia antivirale.
<input type="checkbox"/> Glecaprevir/Pibrentasvir	L'interazione ↑ la concentrazione di Glecaprevir/Pibrentasvir con conseguente rischio di aumento delle ALT.
<input type="checkbox"/> Ciclosporina <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Everolimus	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto la somministrazione non è raccomandata. In caso si decidesse comunque di somministrare i farmaci in concomitanza occorre monitorare con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.

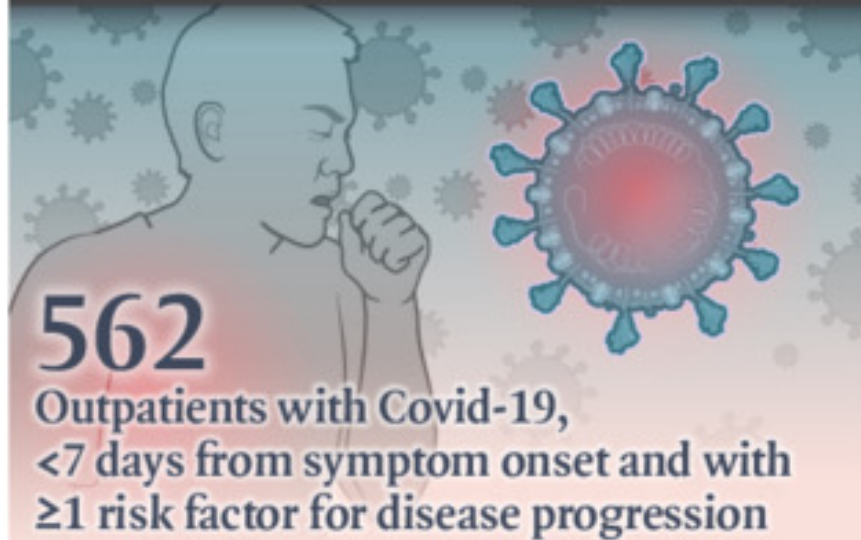


Remdesevir

- Analogo nucleotidico adenosina.
- Per Marburg ed Ebola
- Adulti e adolescenti >12 aa peso almeno 40kg non ospedalizzati e non in O2-tp con insorgenza dei sintomi non oltre 7 giorni a rischio di progressione (durata = 3 die)
- pazienti adulti e pediatrici (di almeno 4 settimane di età che pesano almeno 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) (durata almeno 5 giorni e non + di 10)
- Studio PINETREE
- Giorno 1: singola dose 200mg
- Dal giorno 2 in poi 100 mg /die

Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19

DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL



562
Outpatients with Covid-19,
<7 days from symptom onset and with
≥1 risk factor for disease progression

**Covid-related hospitalization
or death from any cause
by day 28**

N=279



**Intravenous
Remdesivir, 3 days**

0.7%
(2 patients)

N=283



Placebo

5.3%
(15 patients)

HR, 0.13; 95% CI, 0.03–0.59 (P=0.008)



**Remdesivir resulted in an 87% lower risk of Covid-related hospitalizations
or death than placebo and had an acceptable safety profile.**

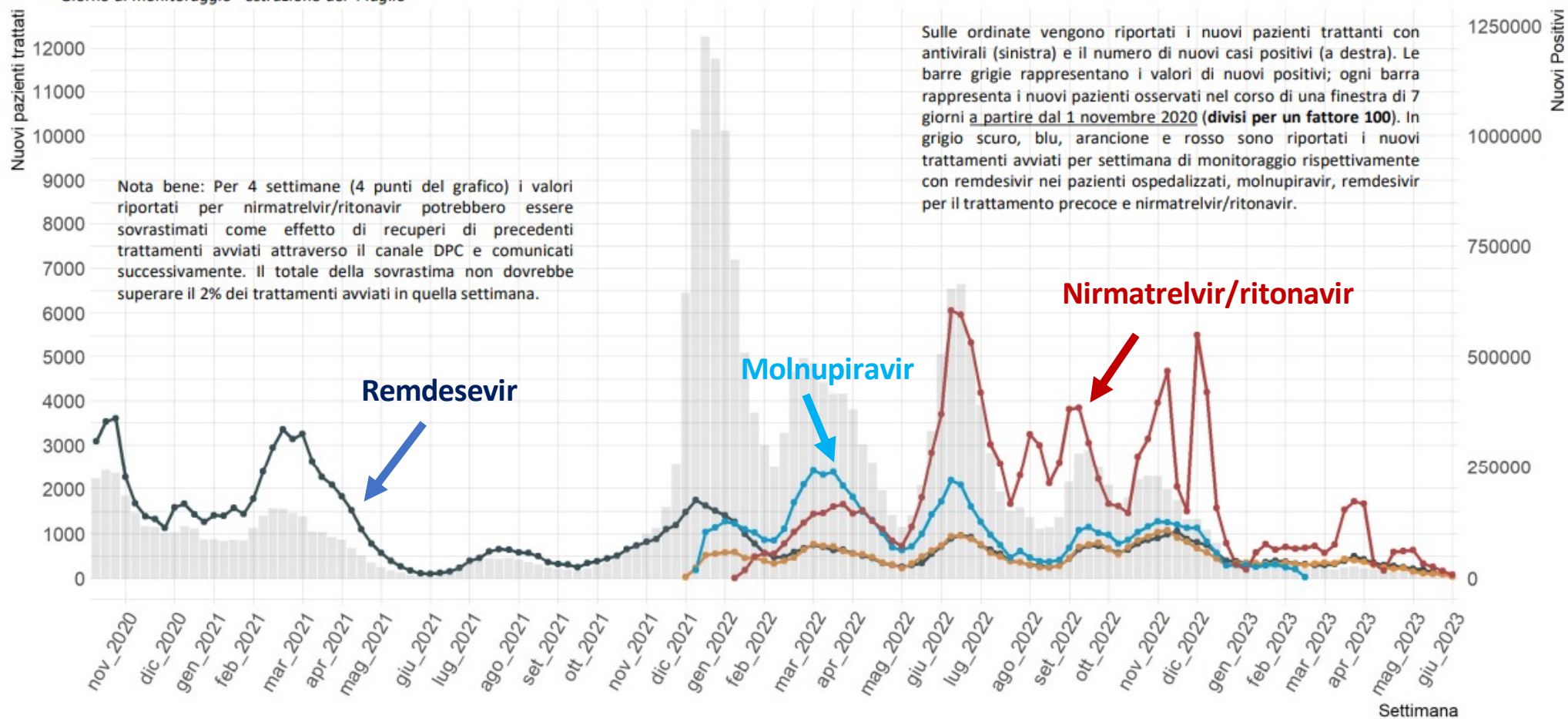
Molnupiravir

- profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N idrossicitidina
- sospeso dall'Agenzia a seguito del parere negativo formulato dal CHMP di EMA in data 24/02/2023 per la mancata dimostrazione di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri.



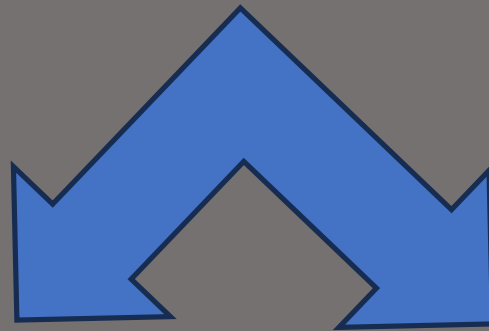
Serie storica del numero di pazienti avviati al trattamento con farmaci antivirali per COVID-19 (periodo: inizio monitoraggio – 30 giugno 2023)*

* Giorno di monitoraggio – estrazione del 4 luglio



Inibitori Jak

- Baricitinib (Olmiant®) è un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2, enzimi intracellulari coinvolti nella trasmissione del segnale di citochine e fattori di crescita, implicati nell'ematopoiesi e nella risposta immunitaria.



**Artrite
reumatoide**

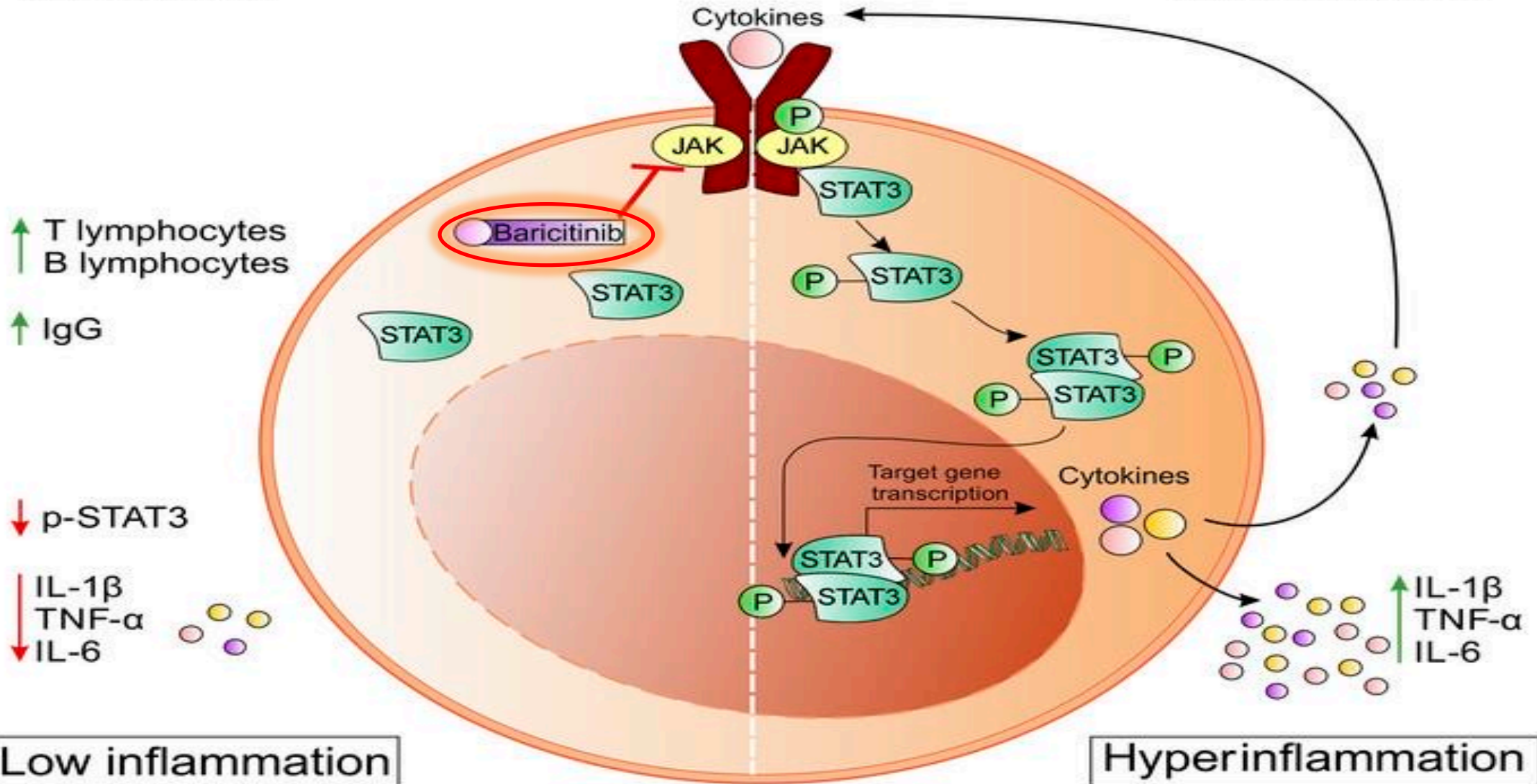
**Dermatite
atopica**



Inibitori Jak

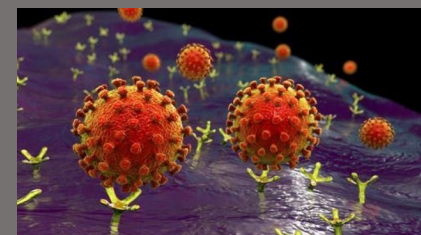
Baricitinib

No baricitinib



Baricitinib

- Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L). Non è consentita la co-somministrazione con inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori.
- 4 mg somministrati per os una volta al giorno per una durata massima di 14 giorni (o fino a dimissione dall'ospedale per risoluzione clinica, se antecedente).






Weak or conditional recommendations against

Corticosteroids


Ruxolitinib and tofacitinib

Should be considered only if neither baricitinib nor IL-6 receptor blockers are available


Ivermectin

Only in research settings 

Fluvoxamine

Only in research settings 

Convalescent plasma

Only in research settings 

Remdesivir

Convalescent plasma

Colchicine

New evidence has demonstrated that in vitro neutralisation of currently circulating SARS-CoV-2 variants and subvariants is diminished.

Hydroxychloroquine

Lopinavir-ritonavir

Casirivimab and imdevimab

UPDATE

Sotrovimab



Strong recommendations against

Il GdL raccomanda di orientare la scelta di ciascun farmaco in base ai seguenti elementi:



Nirmaltrevir/r (Paxlovid®) 300/100 mg x 2/die per OS per 5 gg (150/100 mg se eGFR: 30-60 ml/min)

- dati di efficacia coerenti nelle varie analisi dello studio registrativo EPIC HR.
- somministrazione orale entro 5 gg dall'insorgenza dei sintomi,
- numerose interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (*si veda Tab. 2*),
- dose piena per eGFR ≥ 60 ml/min, dose ridotta per eGFR da ≥ 30 a < 60 ml/min.



Remdesivir (Veklury®) 200 mg ev il 1° gg, 100 mg ev il 2° e 3° gg

- dati di efficacia derivanti dallo studio registrativo PINETREE.
- somministrazione EV per 3 gg consecutivi,
- prescrivibile fino a 7 gg dall'insorgenza dei sintomi,
- dose piena fino a eGFR ≥ 30 ml/min e ALT < 5 x ULN



In assenza di tutte le opzioni terapeutiche precedenti (per controindicazioni o non disponibilità del farmaco) la scelta di utilizzare un MoAb⁵ a scopo terapeutico dovrà essere fatta esclusivamente identificando la variante/sottolignaggio causa dell'infezione nello specifico paziente e considerando i dati di efficacia (almeno su campioni in vitro di virus intero) dei singoli MoAb disponibili. **Nella situazione epidemiologica attuale non è raccomandabile un uso empirico di questi farmaci.**

Raccomandazione **NEGATIVA**



Il trattamento con anticorpi monoclonali o con antivirali non è raccomandato nei pazienti che non presentano fattori di rischio di progressione a malattia grave, indipendentemente dallo stato vaccinale.



Terapie antivirali disponibili

Paziente asintomatico o paucisintomatico ad alto rischio di progressione a malattia severa*



Remdesivir

Giorno 1:
singola dose di carico da 200 mg e.v.
Giorni 2 e 3:
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

Paziente ospedalizzato con polmonite interstiziale*



Remdesivir

Giorno 1:
singola dose di carico da 200 mg e.v.
Giorni da 2 a 5:
100 mg/die e.v.

Paziente ospedalizzato con polmonite severa o malattia critica



Note:

*: vedi testo; e.v.: infusione endovenosa;
cps: capsule; BID: bis in die;
cpr: compresse

Profilassi

- Effectiveness dell'intervento vaccinale con carenze nel lungo termine (waining della risposta immune, varianti)
- Omicron meno virulenta (campagna vaccinale + soggetti immunizzati da infezioni pregresse → varianti BA.2, BA.4, BA.5 in aree a bassa immunità di popolazione)
- Elevate diagnosi senza aumento significativo delle ospedalizzazioni

Soggetti fragili e ad elevato rischio di progressione verso forme gravi di COVID-19 vi sono differenti fasi di possibile intervento:

- profilassi vaccinale mediante ciclo primario e successive dosi booster;
- profilassi pre-esposizione mediante anticorpi monoclonali in soggetti immunodepressi (con scarsa o assente risposta anticorpale alla vaccinazione) e in soggetti in cui la vaccinazione è controindicata;
- terapia precoce dell'infezione mediante anticorpi monoclonali o farmaci antivirali.

PrEp e PEP

Nonostante i vaccini contro il Covid siano stati altamente efficaci nel ridurre l'ospedalizzazione e la morte, rimangono ancora numerose persone le cui condizioni individuali non permettono una valida risposta protettiva alla vaccinazione

Tabella 3. Fattori che indicano un rischio elevato di evoluzione verso una forma grave di COVID-19 per la prescrizione di tixagevimab/cilgavimab (PrEP) e casirivimab/imdevimab (PrEP e PEP). Al fine della prescrizione almeno uno deve essere presente.

assunzione nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)	trattamento in corso con inibitori della tirosin-chinasi Bruton	trattamento con CarT
trapianto di cellule ematopoietiche che hanno una malattia da rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori	malattia onco-ematologica in fase attiva	trapianto di polmone
trapianto di organo solido (diverso dal trapianto di polmone) entro 1 anno dal trapianto	trapianto di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B	immunodeficienze combinate gravi
infezione da HIV non in trattamento e conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm ³	altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sierconversione	

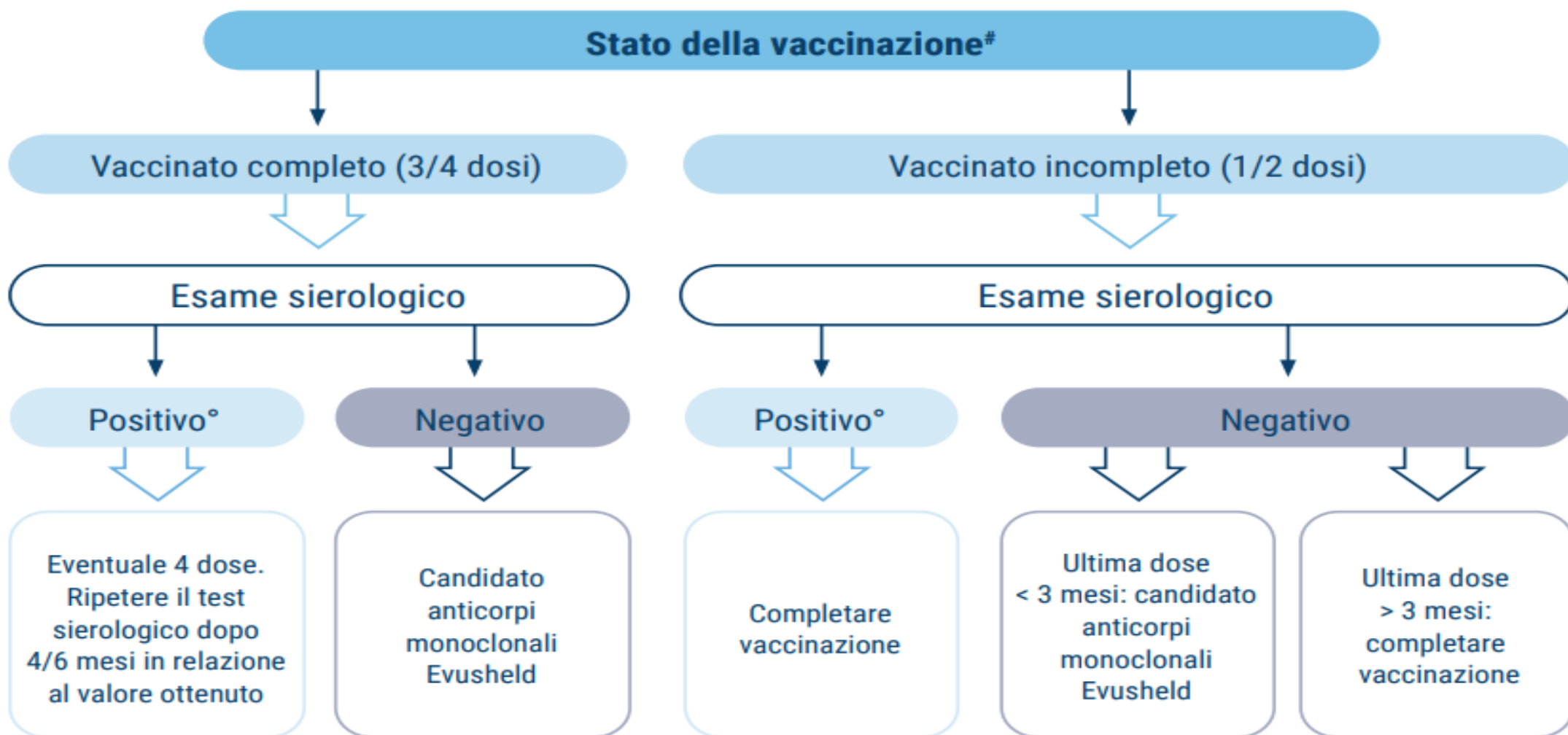
Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)

PrEP adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40kg, e che presentano almeno uno dei fattori di rischio di seguito elencati:

- Pazienti che abbiano assunto nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- Pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton
- Pazienti trattati con CarT
- Pazienti trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno una malattia di rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori
 - Pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva
- Pazienti trapiantati di polmone
- Pazienti trapiantati di organo solido (diverso dal trapianto di polmone) entro 1 anno dal trapianto
 - Pazienti trapiantati di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B
- Pazienti con immunodeficienze combinate gravi • Pazienti con infezione da HIV non in trattamento e una conta dei linfociti T CD4

**In presenza di positività anticorpale, la direzione scientifica SIMIT ritiene possano beneficiare della protezione di Evusheld pazienti ad alto rischio di malattia grave (tipologie pazienti identificate da AIFA) poiché la presenza di un titolo anticorpale non assicura né la presenza di anticorpi neutralizzanti né la certezza dell'attività neutralizzante del siero sulla variante circolante.*

Fig.1 - Algoritmo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento con Evusheld



- anticorpi monoclonali (derivati da cc B) diretti verso epitopi diversi della proteina spike, che rende poco probabile lo sviluppo di mutazioni di resistenza contemporaneamente presenti sui diversi epitopi
- Studio PROVENT → almeno 6 mesi di protezione e riduzione dell'80% del rischio di sviluppare l'infezione
- Evusheld viene somministrato come due iniezioni intramuscolari separate e sequenziali da 1,5 mL in siti diversi di iniezione, preferibilmente una in ciascuno dei muscoli glutei. Ogni confezione di Evusheld contiene due flaconcini, le due iniezioni sono costituite da:
 - 150 mg di tixagevimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino di colore grigio scuro);
 - 150 mg di cilgavimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino di colore bianco)

Casirivimab + imdevimab (Ronapreve)

- **Profilassi post-esposizione** Il dosaggio in pazienti adulti e in pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg è di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab somministrati in un'unica infusione endovenosa oppure mediante iniezione sottocutanea . La somministrazione di casirivimab e imdevimab deve essere effettuata il prima possibile dopo un contatto con un caso di COVID-19.
- **Profilassi pre-esposizione** La dose iniziale in pazienti adulti e in pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg è 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab somministrati in un'unica infusione endovenosa oppure mediante iniezione sottocutanea (vedere Tabelle 1 e 2). La somministrazione delle dosi successive da 300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab in un'unica infusione endovenosa o mediante iniezione sottocutanea può essere effettuata ogni 4 settimane fino a quando la profilassi non risulterà più necessaria. Non esistono dati sulla somministrazione a dosi ripetute oltre le 24 settimane (6 dosi)

Studio Recovery

- Multicentrico, randomizzato, controllato
- Arruolati indipendentemente dal supporto respiratorio
- Endpoint primario mortalità a 28 giorni

Tabella 8: Riassunto dei risultati dell'endpoint primario dello studio RECOVERY

	4 000 mg di casirivimab and 4 000 mg di imdevimab (per via endovenosa) in aggiunta alla cura standard	Sola cura standard
	n=1 633	n=1 520
Mortalità da tutte le cause a 28 giorni, nei soggetti sieronegativi		
Numero di soggetti con mortalità da tutte le cause (%)	396 (24%)	452 (30%)
Rapporto tra tassi (IC al 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

Farmaci utilizzabili per la profilassi e il trattamento della malattia COVID-19

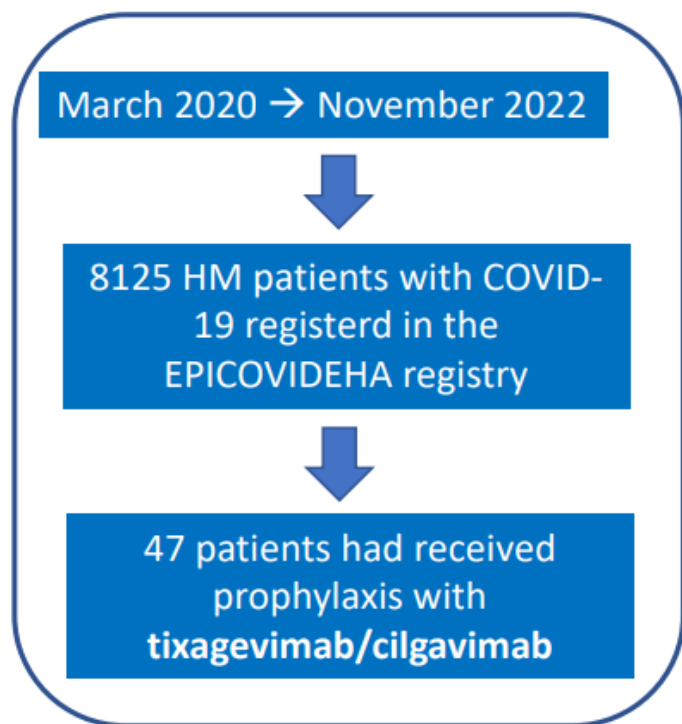
a cura dell'ASC Infettivologia - Rev.00 del 10/11/2022

PRINCIPIO ATTIVO-MEDICINALE-DITTA	ATC- MECCANISMO D'AZIONE	INDICAZIONE – PAZIENTI TARGET	POSOLOGIA	PRESCRITTORI	SPECIFICHE PRESCRITTIVE	EROGAZIONE/SETTING SOMMINISTRAZ.	PRINCIPALI RIF. NAZIONALI e/o RIF. NORMATIVI
Profilassi pre-esposizione							
CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB (Ronapreve®, Roche)	J06BD07-anticorpo bloccante l'ingresso del virus nelle cellule umane	Profilassi pre-esposizione età ≥12aa; peso >40kg e in grave stato di compromissione del sistema immunitario	sc/ev, dose iniziale; 600mg/600mg, poi 300mg/300mg q 4 sett. (non esistono dati oltre le 24sett.)	Specialisti individuati dalle Regioni	Registro AIFA dal 12/08/22	setting ambulatoriale	CTS seduta di luglio 2022
TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB (Evusheld®, Astrazeneca)	J06BD03-anticorpo bloccante l'ingresso del virus nelle cellule umane	Profilassi pre-esposizione età ≥12aa; peso >40kg e in grave stato di compromissione del sistema immunitario	im 150mg/150mg	Specialisti individuati dalle Regioni	Registro AIFA dal 20/02/22	setting ambulatoriale	Det. DG 87/2022 del 15/02/2022 (GU n°42 del 19/02/22)
Profilassi post-esposizione							
CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB (Ronapreve®, Roche)	J06BD07-anticorpo bloccante l'ingresso del virus nelle cellule umane	Profilassi post-esposizione età ≥12aa; peso > 40kg; in grave stato di compromissione del sistema immunitario	sc/ev, 600mg/600mg il prima possibile dopo contatto con Covid-positivo	Specialisti individuati dalle Regioni	Registro AIFA dal 12/08/22	setting ambulatoriale	CTS seduta di luglio 2022

Farmaci NON utilizzabili per la profilassi e il trattamento della malattia COVID-19

PRINCIPIO ATTIVO-SPECIALITA'-DITTA	ATC- MECCANISMO D'AZIONE	INDICAZIONE AIFA	RIFERIMENTI NORMATIVI
LOPINAVIR /RITONAVIR DARUNAVIR / RITONAVIR O COBICISTAT	J05AR10; J05AE10/J05AE03; J05AR14	L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione. Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici. L'autorizzazione all'uso off label inizialmente data da AIFA è stata dunque sospesa.	Racc. AIFA per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers.9 – Agg. 31/5/22; Tratt. utilizzabili nei pazienti Covid-19 nel setting osp. Agg. 6/6/22
IDROSSICLOROCHINA	P01BA02 - antimalarico	L'utilizzo di cloroquina o idrossicloroquina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione, né in ambito ospedaliero né domiciliare.	
AZITROMICINA/ANTIBIOTICI	J01	L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, in rapporto al quadro clinico generale del paziente.	
BAMLANIVIMAB	J06BD - anticorpi bloccanti l'ingresso del virus nelle cellule umane	Tenuto conto della sopraggiunta disponibilità di terapie di combinazione (bamlanivib/etesevimab e imdevimab/casirivimab), nonché della revoca dell'autorizzazione all'uso in emergenza della monoterapia con bamlanivimab da parte della FDA del 19 aprile 2021, anche AIFA con Det. 557/2021 revoca l'uso di bamlanivimab in monoterapia	Det. DG/557/2021 (GU n.108 del 7/5/21)

Passive pre-exposure immunization by Tixagevimab/Cilgavimab in patients with hematological malignancy and COVID-19: matched-paired analysis in the EPICOVIDEHA registry



Forty-five (95.7%) of the cases were matched to controls not receiving tixagevimab/cilgavimab to analyze the potential role of this prophylaxis administration in hospitalization, COVID-19 severity and mortality

Variables	Patients receiving tixagevimab/cilgavimab prophylaxis	Controls not receiving tixagevimab/cilgavimab prophylaxis
Hospitalization rate	15.6%	46.7%
Critical COVID-19	6.7%	13.3%
Need for antivirals	37.8%	53.3%
Mortality rate	4.4%	13.3%

In conclusione

- dati provenienti da studi di real world suggeriscono la necessità di continuare a raccogliere informazioni riguardo l'effectiveness degli anticorpi monoclonali in profilassi pre-esposizione e nel trattamento precoce di soggetti fragili e ad elevato rischio di progressione verso forme gravi di COVID-19.
- Il mantenimento di effectiveness osservato in vivo, nonostante la ridotta capacità neutralizzante osservata in vitro verso alcune sottovarianti Omicron, suggerisce la necessità di ulteriori studi che consentano di chiarire i meccanismi biologici sottostanti a quanto osservato in pratica clinica.
- Gli anticorpi monoclonali rimangono quindi una valida opzione in quei soggetti fragili in cui gli antivirali risultino controindicati.
- Infine, lo sviluppo di nuovi anticorpi monoclonali diretti verso regioni altamente conservate della proteina spike di SARS-CoV-2 potrebbe consentire di superare le attuali problematiche legate alla rapida evoluzione virale garantendo ulteriori opzioni terapeutiche a soggetti fragili e ad elevato rischio di progressione verso forme gravi di COVID-19



Conclusione (2)

- Evoluzione delle strategie terapeutiche permettere di avere diverse armi contro l'infezione
- Non ancora dimostrati ceppi resistenti ai farmaci antivirali successivi al trattamento
- Remdesevir unico farmaco sia in fase iniziale di infezione sia in corso di polmonite (ad eccezioni di fasi critiche di malattia)
- Abbattimento rapido della carica virale riduce i sintomi del "Long Covid"?

