

«Best papers in infectious diseases 2022»

Infezione da SARS-CoV-2



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Marcello Maffezzoni, Milano, 15 ottobre 2022

Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis

Canadian Medical Associated Journal, 25 luglio 2022, T Pitre, R Van Alstine, G Chick et al



Background: nonostante esistano trial che dimostrano l'efficacia in antivirali in pazienti affetti da COVID-19, il confronto tra essi rimane poco chiaro.

Metodi: ricerca dei trial tramite due network (Epistemonikos e Cochrane) sino al 25 aprile 2022 con riferimento a pazienti adulti.
Inclusi trial randomizzati pubblicati e riguardo a pazienti adulti affetti COVID-19 non grave in trattamento antivirale

Outcomes: prevenzione di ricovero, mortalità, necessità di ventilazione meccanica, effetti avversi, analisi di sottogruppi



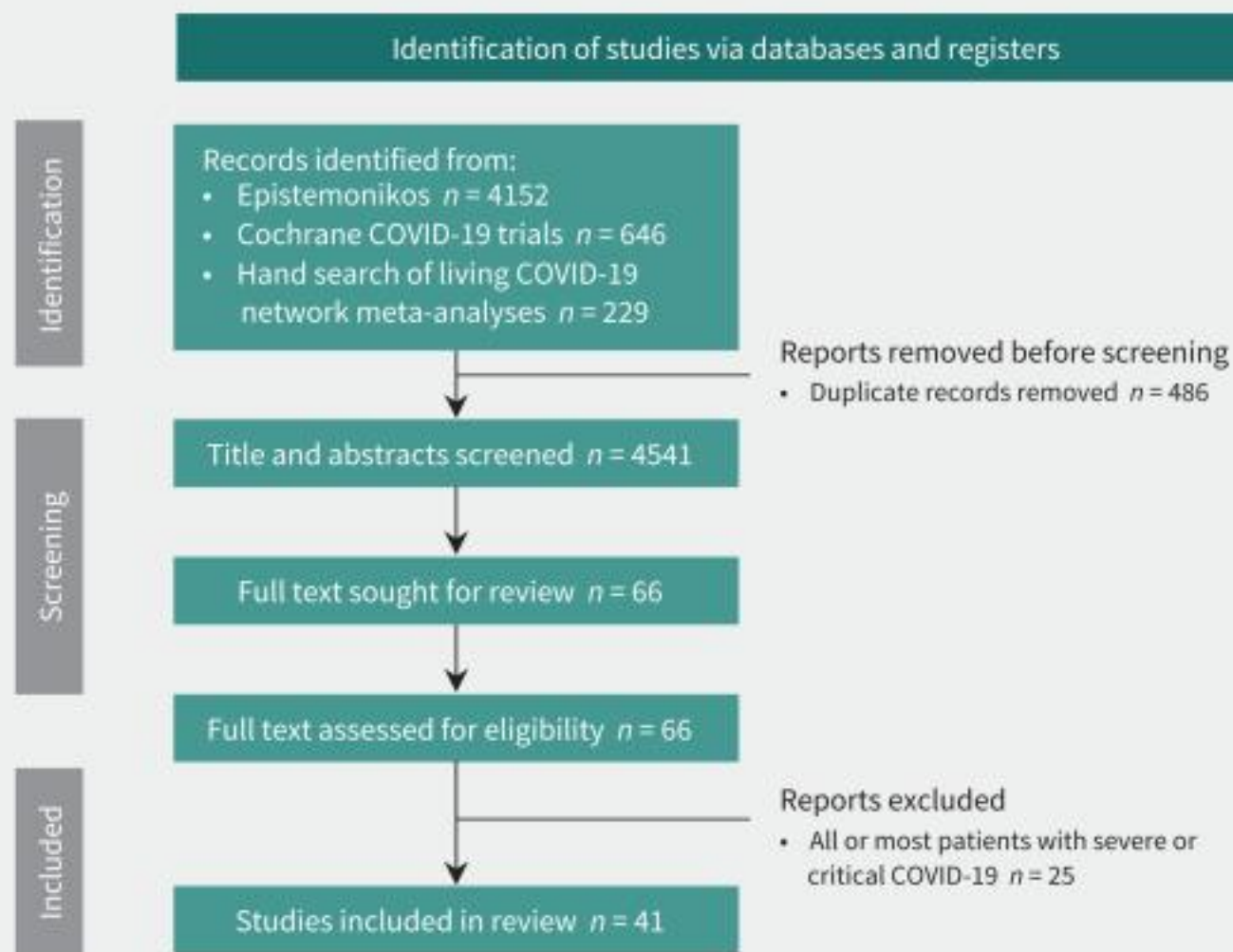


Figura 1. diagramma di studio

Risultati

GRADE recommendation				
High certainty	Definitely more beneficial than standard care	Definitely more harmful than standard care	Definitely no different than standard care	
Moderate certainty	Probably more beneficial than standard care	Probably more harmful than standard care	Probably no different than standard care	
Low certainty	May be more beneficial than standard care	May be more harmful than standard care	May be no different than standard care	
Very low certainty	Very uncertain	Very uncertain	Very uncertain	
Risk difference per 1000 (95% CI)*†				
Drug	Death	Hospital admission	Mechanical ventilation	Adverse events that led to stopping the drug
Placebo or standard care, baseline risk per 1000, median	13.3 (0.0 to 20.0)	54.4 (33.0 to 60.0)	22.0 (0.0 to 47.6)	20.0 (16.0 to 28.0)
Nirmatrelvir–ritonavir	-11.7 (-13.1 to 2.6)‡	-46.2 (-50.1 to -38.9)		-9.5 (-14.3 to -4.8)
Molnupiravir	-10.9 (-12.6 to -4.5)‡	-16.3 (-27.2 to 0)‡	-13.0 (-18.3 to 0)‡	-4.4 (-11.0 to 2.1)
Remdesivir	-2.4 (-6.2 to 3.4)‡§	-39.1 (-48.7 to -13.7)§¶	-11.8 (-18.9 to 12.1)¶	28.3 (-85.8 to 142.4)¶**
Azvudine	0 (-13 to 636.1)¶**			
Emtricitabine–tenofovir	-3.8 (-9.3 to 9.3)¶**	20.7 (-37.4 to 275.9)¶**		
Favipiravir	-0.93 (-10.2 to 36.2)¶**	-11.1 (-46.9 to 195.1)¶**	8.7 (-8.5 to 47.9)¶	6.4 (-6.1 to 18.9)‡†
Lopinavir–ritonavir	-2.7 (-9 to 12.7)¶		-7.6 (-16.5 to 15.4)¶	0.3 (-33.2 to 33.7)¶**
Lopinavir–ritonavir–ribavirin	-1.4 (-13.1 to 630.9)¶**			5.5 (-29.2 to 40.2)¶**
Resveratrol	0 (-13.0 to 645.5)¶	-36.3 (-52.5 to 114.1)¶	0 (-21.5 to 1067.1)¶**	
Ribavirin	-1.8 (-13.1 to 611.5)¶**			-6.6 (-358.4 to 345.2)¶**
Ribavirin–sofosbuvir–daclatasvir	-1.4 (-13.2 to 21.6)¶		-19.5 (-21.86 to 21.0)¶	0 (-388.0 to 388.0)¶**
Sofosbuvir–daclatasvir	1.4 (-2.6 to 6.9)‡	-40.3 (-52.8 to 63.7)¶	11.1 (-5.9 to 45.9)¶	
Sofosbuvir–ledipasvir	-0.6 (-10.6 to 45.8)¶**		-6.3 (-18.2 to 43.9)¶**	-4.8 (-394.4 to 384.8)¶**
Tenofovir		-25.1 (-51.5 to 233.6)¶**		
Triazavirin	-8.9 (-13.1 to 90.7)¶**			109.9 (-205.6 to 425.4)¶**
Umifenovir	-2.68 (-12.1 to 80.2)¶**			-70.7 (-458.5 to 317.1)¶**
τ^2/ρ^2	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%

Risultati

Ricovero ospedaliero:	10 trial, 5575 pazienti, 252 eventi <u>nirmatrelvir-ritonavir</u> riduce il rischio di ricovero con alta certezza <u>molnupiravir</u> probabilmente riduce il rischio con moderata certezza <u>nirmatrelvir-ritonavir</u> riduce il rischio di ricovero paragonato a <u>molnupiravir</u> (-27.8 x1000)
Mortalità:	32 trial, 10827 pazienti, 291 eventi <u>nirmatrelvir-ritonavir</u> e <u>molnupiravir</u> riducono il rischio di morte con moderata certezza
Ventilazione meccanica:	14 trial, 3972 pazienti, 123 eventi <u>molnupiravir</u> riduce il rischio di ventilazione meccanica con moderata certezza <u>remdesivir</u> riduce il rischio di ventilazione meccanica con bassa certezza
Effetti avversi:	<u>molnupiravir</u> e <u>nirmatrelvir-ritonavir</u> non hanno aumentato l'evento di effetti avversi gravi

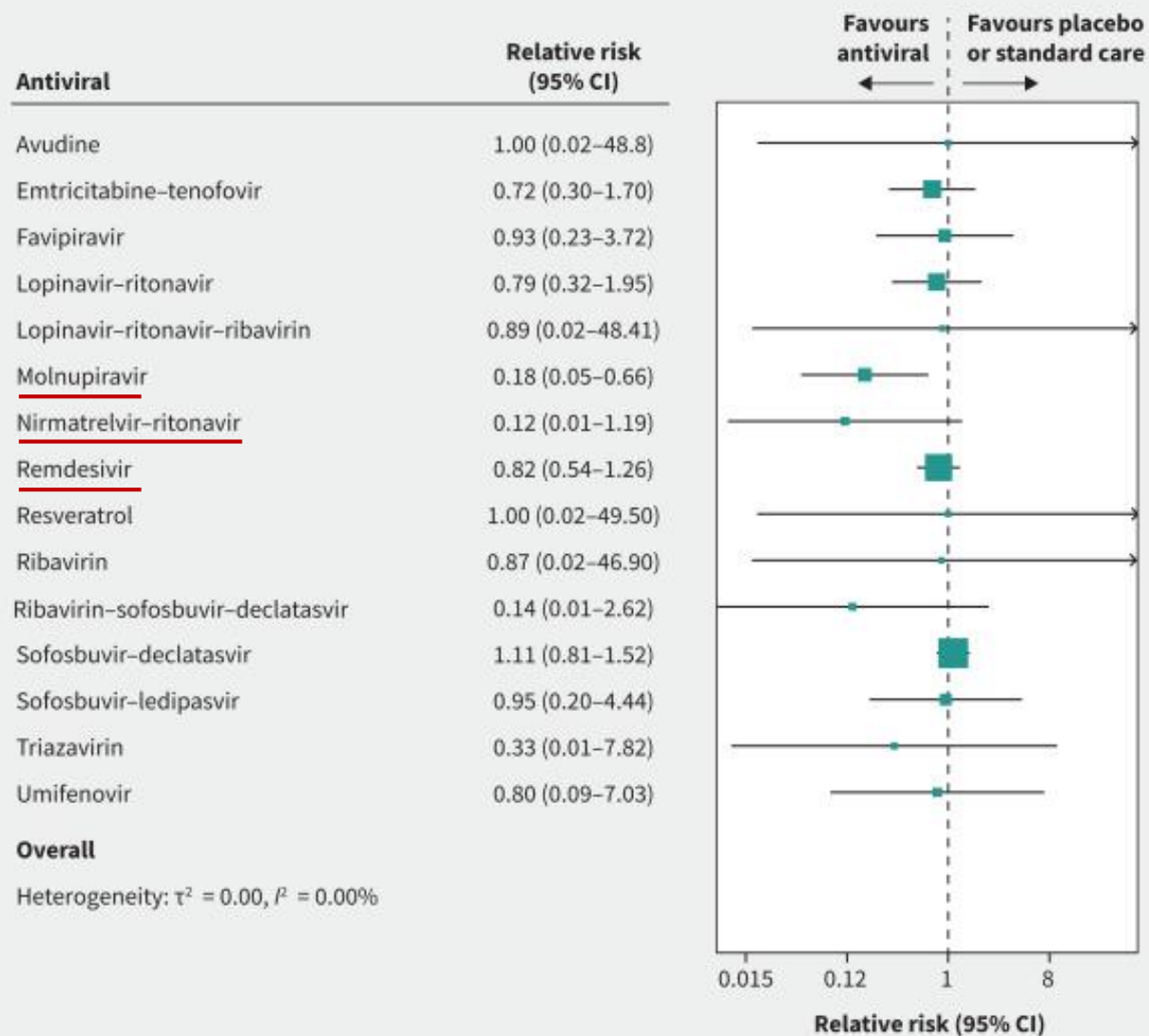


Figura 2. stime del rischio relativo di morte con un farmaco antivirale rispetto al placebo o al trattamento standard.

Discussione

- ❖ Molnupiravir e nirmatrelvir-ritonavir hanno dimostrato buone evidenze di riduzione del ricovero e della mortalità nel COVID-19 non grave.
- ❖ Nirmatrelvir-ritonavir ha raggiunto un rischio minore di ospedalizzazione rispetto a molnupiravir
- ❖ Remdesivir ha mostrato gradi di evidenza minore di riduzione del rischio di ospedalizzazione.

Limiti: ridotta quantità di trial clinici riguardo soprattutto a nirmatrelvir/ritonavir



Conclusione

Molnupiravir e nirmatrelvir-ritonavir sono due molecole orali che hanno mostrato buoni livelli di efficacia in termini di rischio di ricovero e mortalità permettendo il trattamento anche a livello domiciliare dei pazienti COVID-19 lieve.



Long-Term Longitudinal Analysis of Neutralizing Antibody Response to Three Vaccine Doses in a Real-Life Setting of Previously SARS-CoV-2 Infected Healthcare Workers: A Model for Predicting Response to Further Vaccine Doses

Vaccines, 2 agosto 2022, S. G. Parisi, C. Mengoli, M. Basso et al.

Università di Padova

Background: valutare la cinetica di anticorpi neutralizzanti (NtAb) in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 in correlazione al vaccino.

Disegno di studio: 48 sanitari con infezione da SARS-CoV-2 tra marzo e aprile 2020,
Dosaggio di NtAb in 8 punti temporali differenti
Analoghe tempistiche di vaccino
(297 giorni post-infezione I dose, 3 sett. Dopo II, 9-12 mesi dopo III dose di BNT162b2)

Outcomes: effetto di ogni stimolazione antigenica, del sesso e dell'infezione sintomatica sui livelli di anticorpi

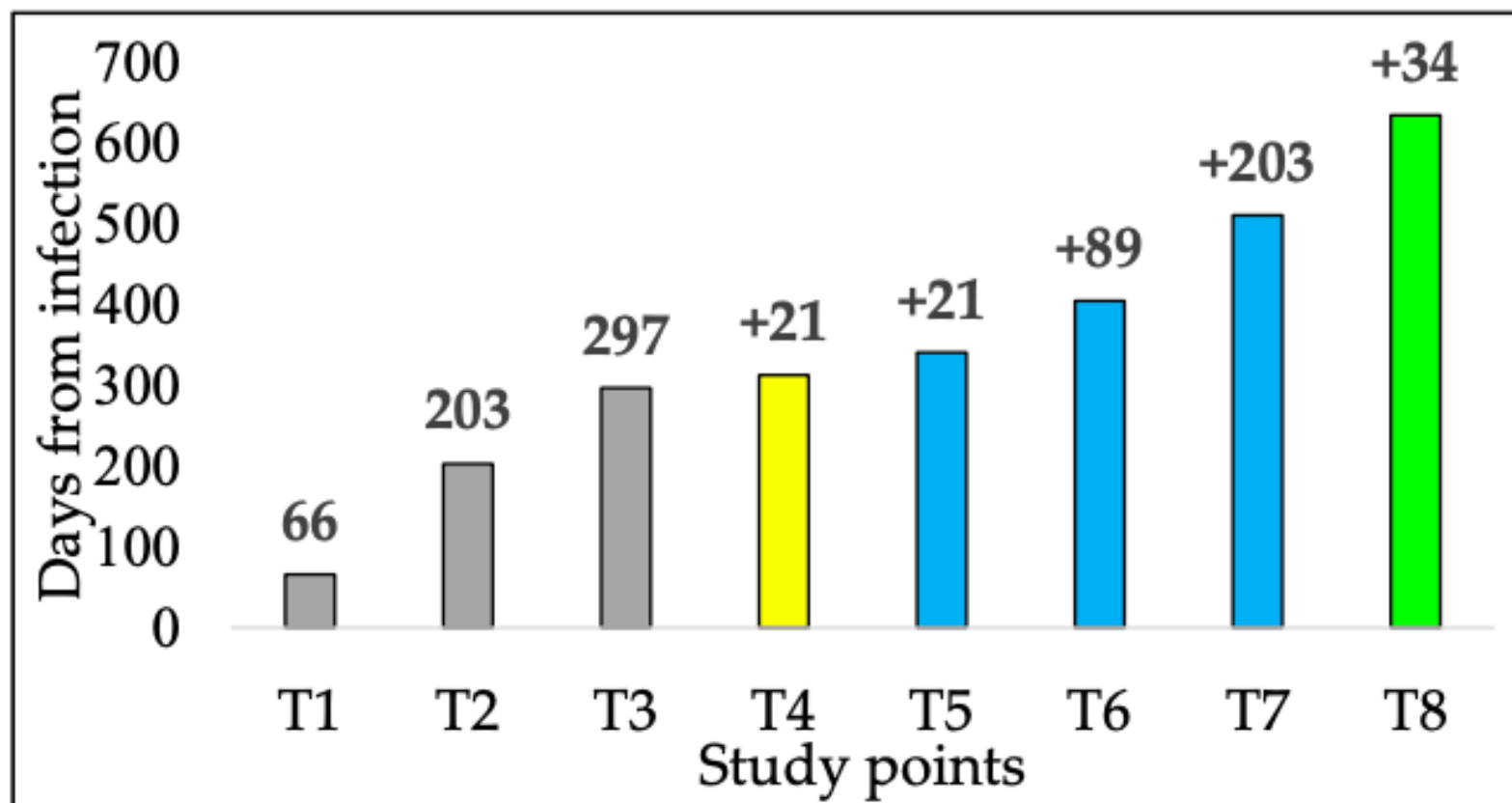


Figura 1. Tempistiche di dosaggio NtAb. T1-2-3 (grigio): giorni dalla diagnosi di infezione; T4 (giallo): giorni dalla I dose; T5-6-7 (azzurro) giorni dalla II dose; T8 (verde): giorni dalla terza dose

Risultati

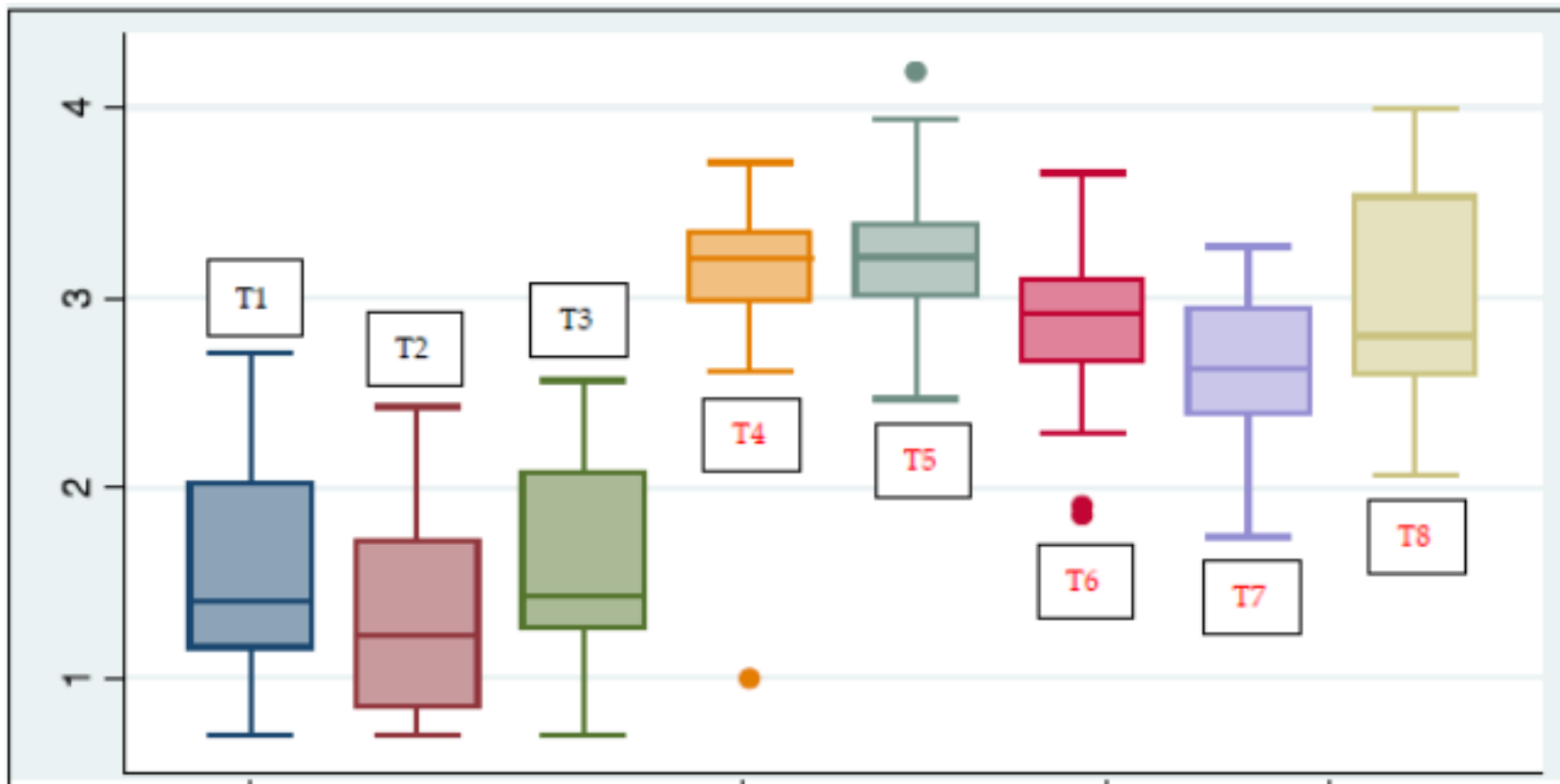


Figura 2. Livelli di NtAb in scala logaritmica negli 8 punti temporali considerati. Mediane con l'intervallo interquartile e il range, insieme ad alcuni outlier.

log ₁₀ Antibody Level						
At Time point	Coefficient	Std. Err.	z	p	95% Conf. Interval	
T2	−0.1728	0.0929	−1.86	0.063	−0.3549	0.0093
T3	0.0632	0.0935	0.68	0.499	−0.1202	0.2465
T4	1.5908	0.0798	19.94	<u>0.000</u>	1.4345	1.7471
T5	1.7150	0.0843	20.34	<u>0.000</u>	1.5497	1.8802
T6	1.3259	0.0780	17.00	<u>0.000</u>	1.1730	1.4788
T7	1.1215	0.0756	14.84	<u>0.000</u>	0.9733	1.2696
T8	1.4534	0.0963	15.09	<u>0.000</u>	1.2647	1.6421
other variables						
Female	−0.0388	0.0698	−0.56	0.579	−0.1756	0.0981
Age	−0.0076	0.0036	−2.14	<u>0.033</u>	−0.0146	−0.0006
Symptomatic infection	0.1672	0.0679	2.46	<u>0.014</u>	0.0342	0.3002
intercept	1.8340	0.1739	10.54	0.000	1.4931	2.1749

Tabella 1. Regressione lineare a modelli misti. I livelli di NtAb a T1 corrispondevano al 50% di protezione dell'effetto citopatico del virus. Il titolo di NtAb è stato espresso come ID50.

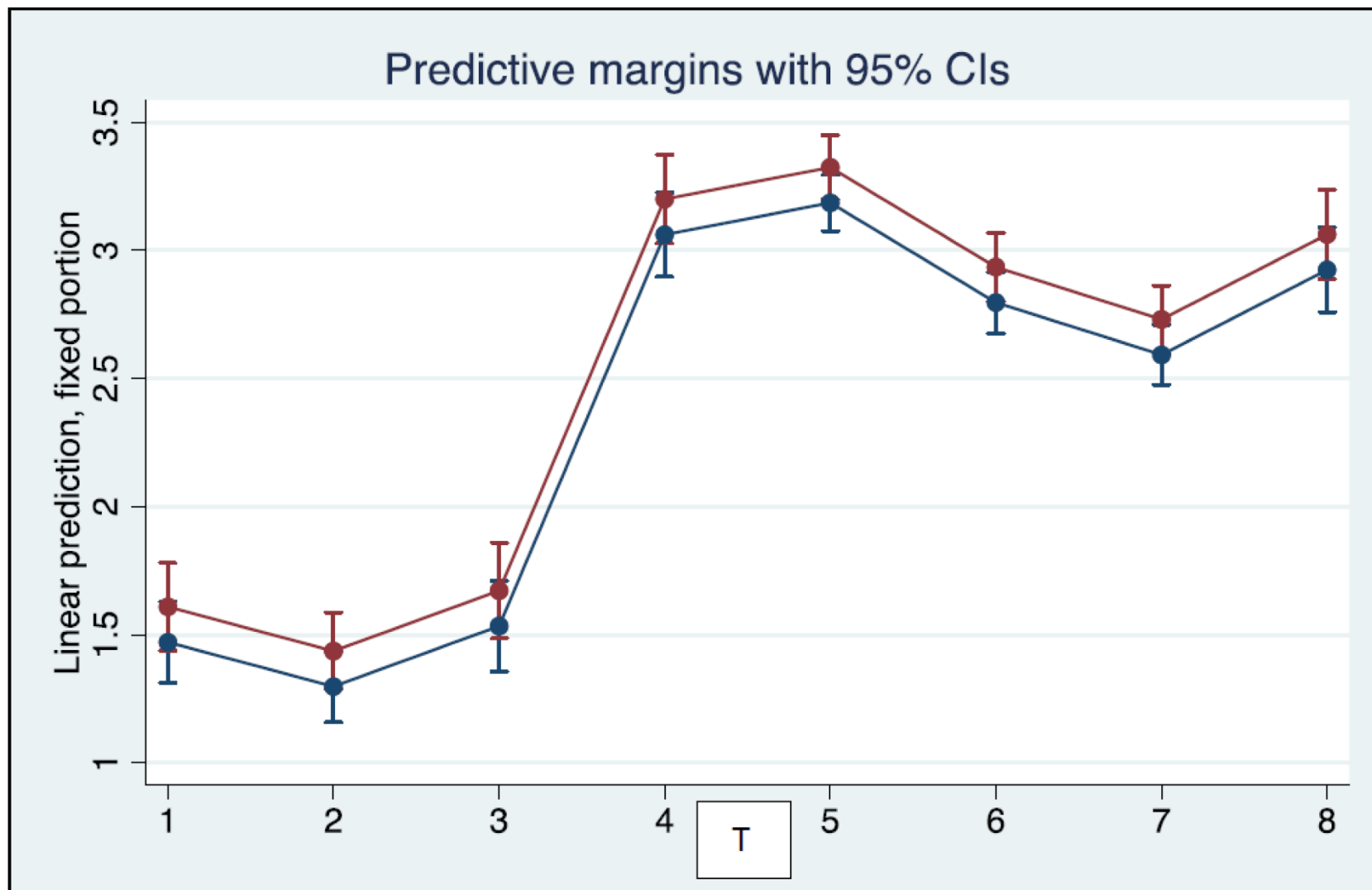


Figura 3. Livelli di NtAb trasformati in scala logaritmica dopo una regressione lineare a modello misto. Gli effetti della precedente infezione sintomatica possono essere dedotti confrontando la **linea rossa (sintomatica)** con quella blu (asintomatica).

Discussione

La terza dose di vaccino comporta non un aumento dell'immunità adattativa espressa in livelli di NtAb, bensì un risveglio di un sistema immunitario in lieve declino.

Limiti: campione ridotto, mancato studio delle varianti



Conclusione

- ❖ La dimostrazione di titoli di anticorpi neutralizzanti che non diminuiscono a seguito di 3 stimoli vaccinali è di rilevanza per la salute pubblica.
- ❖ Apertura a nuovi lavori scientifici con monitoraggio nella risposta alle nuove varianti



Tixagevimab–cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial

The Lancet Respiratory medicine, 8 luglio 2022

ACTIV-3–Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group



Background: grazie alle modificazioni nella regione Fc che consentono una maggior emivita ed un minor attivazione del legame con C1q ed anticorpi neutralizzanti, similmente ai precedenti anticorpi monoclonali, si vuole provare il ruolo nel trattamento della malattia COVID-19

Disegno di studio: studio di III fase randomizzato in doppio ceco multicentrico con 81 siti in USA, Europa, Uganda e Singapore

Criteri di inclusione: adulti ospedalizzati con infezione sintomatica da SARS-CoV-2 da non più di 12 giorni

Criteri di esclusione: ventilazione meccanica, terapia con vasopressori, ECMO, dialisi.

Outcomes:

- primario:** dimissione sostenuta (14g consecutivi) sino a 90 giorni
- secondario:** mortalità a 90-giorni per tutte le cause
- altri:** eventi avversi, scala di categorie di ossigenazione, tempo di dimissione

Tempo di arruolamento tra il 10 febbraio 2021 al 30 settembre 2021

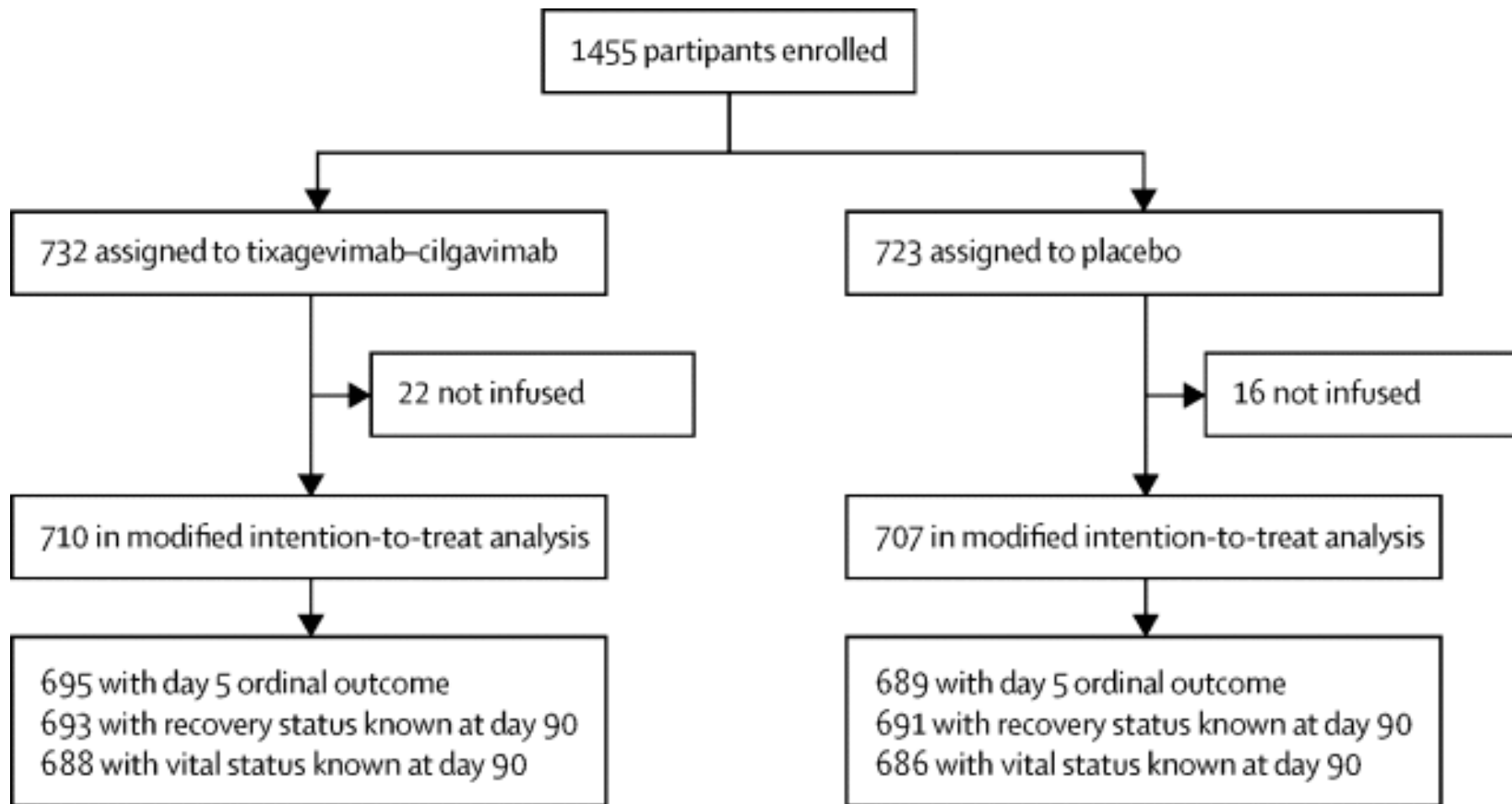


Figura 1. profilo del trial



Caratteristiche della popolazione

		Tixagevimab–cilgavimab group (n=710)	Placebo group (n=707)
Age, years		55 (44–66)	55 (44–66)
Sex			
	Female	299 (42%)	295 (42%)
Body-mass index in kg/m²			
	30–39.9	281 (40%)	268 (38%)
	≥40.0	102 (14%)	106 (15%)
Co-existing chronic illness			
	Renal impairment	63 (9%)	70 (10%)
	Chronic obstructive pulmonary disease	44 (6%)	42 (6%)
	Immunocompromised [†]	57 (8%)	71 (10%)
SARS-CoV-2 vaccination status			
	Fully vaccinated	103 (15%)	101 (14%)
	Partially vaccinated	82 (12%)	90 (13%)
	Not vaccinated	525 (74%)	516 (73%)
Medication use before randomisation			
	Remdesivir	447 (63%)	450 (64%)
	Corticosteroid	518 (73%)	517 (73%)
	Immunomodulator [§]	64 (9%)	50 (7%)
	Antirejection medication	24 (3%)	32 (5%)
Pulmonary ordinal scale category			
	Conventional supplemental oxygen ≥4 L/min	216 (30%)	200 (28%)
	High flow nasal cannula or non-invasive ventilation	79 (11%)	82 (12%)
Delta variant		344/685 (50%)	343/662 (52%)

Risultati

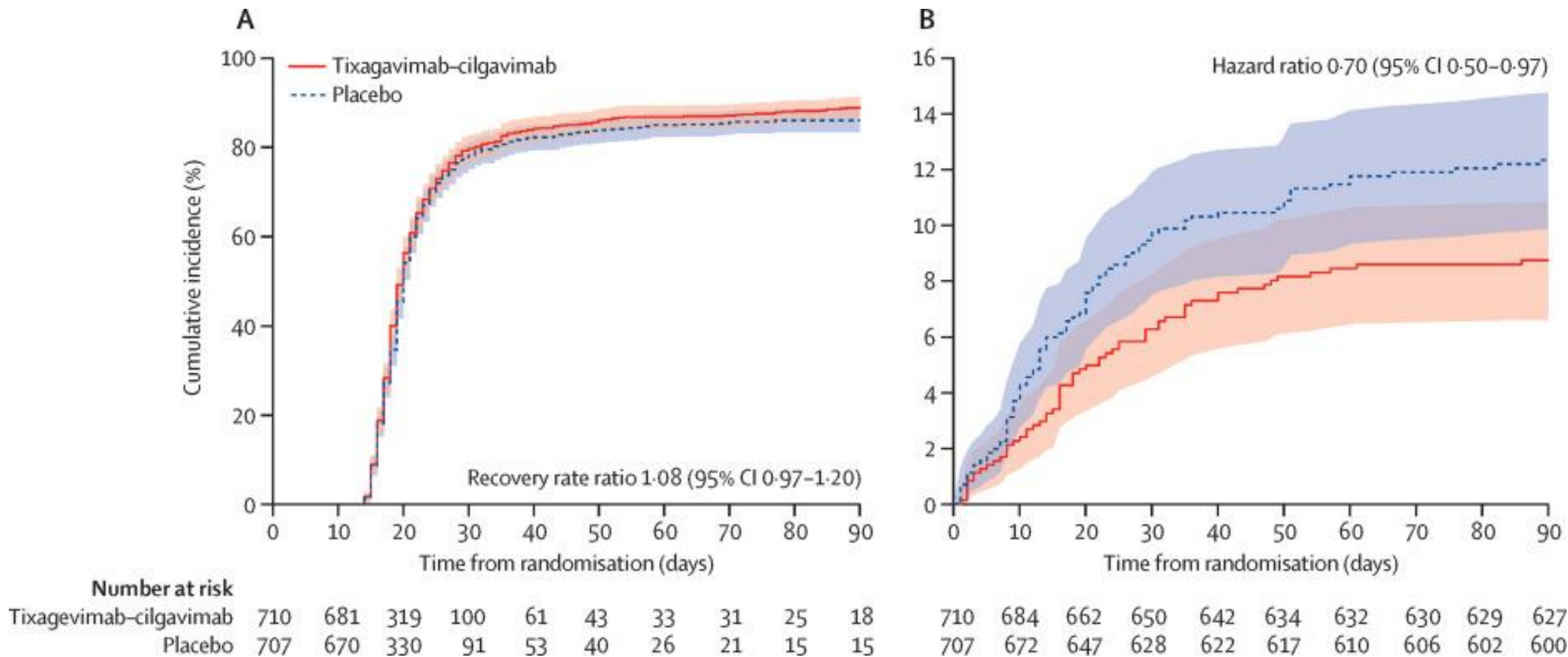


Figura 1. Tempi di dimissione sostenuta (A) e morte (B) sino a 90 giorni per l'intera coorte

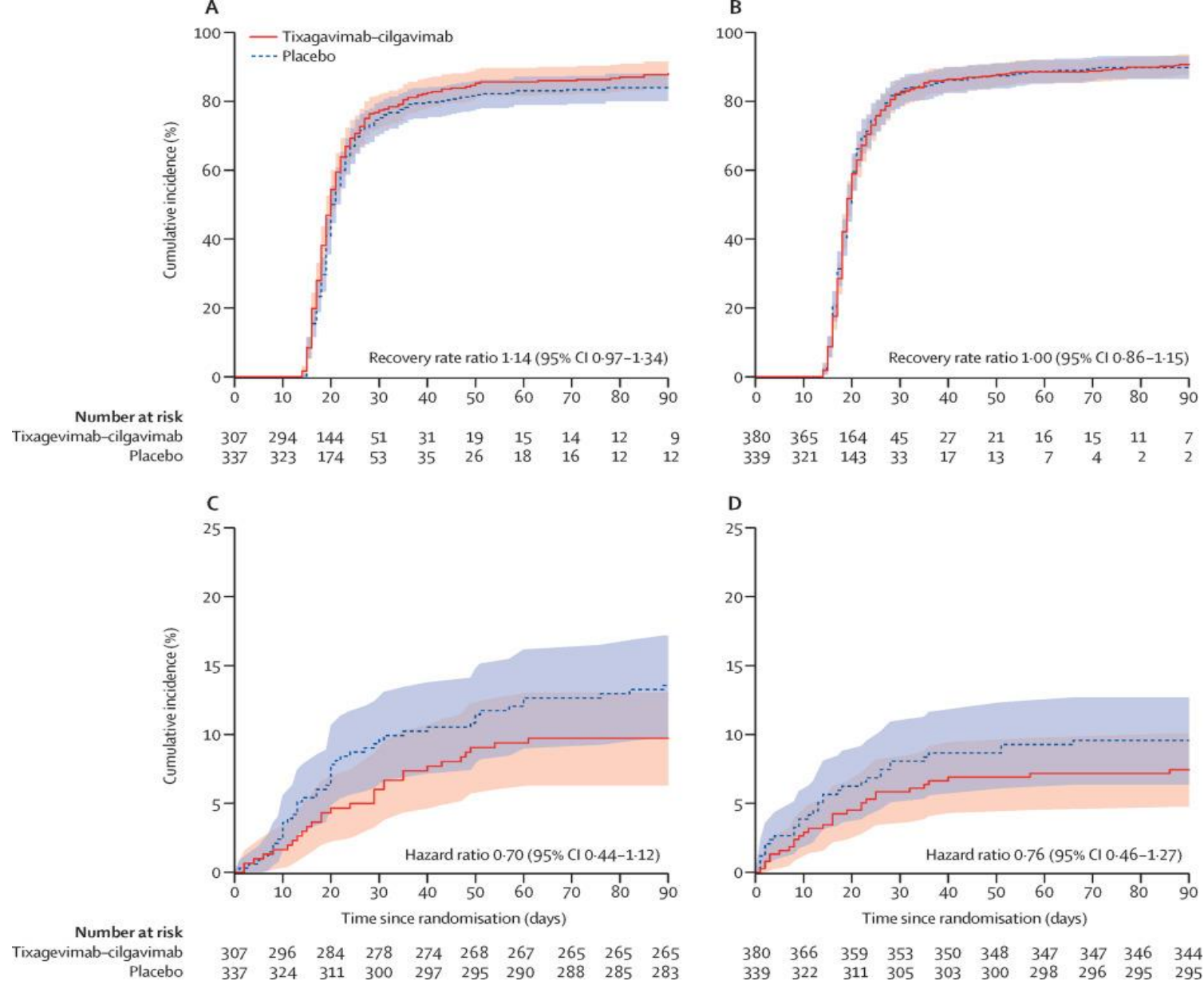


Figura 2. Tempi di dimissione sostenuta (A) e morte (C) sino a 90 giorni in pazienti con sierologia positiva e tempi di dimissione sostenuta (B) e morte (D) sino a 90 giorni in pazienti con sierologia negativa

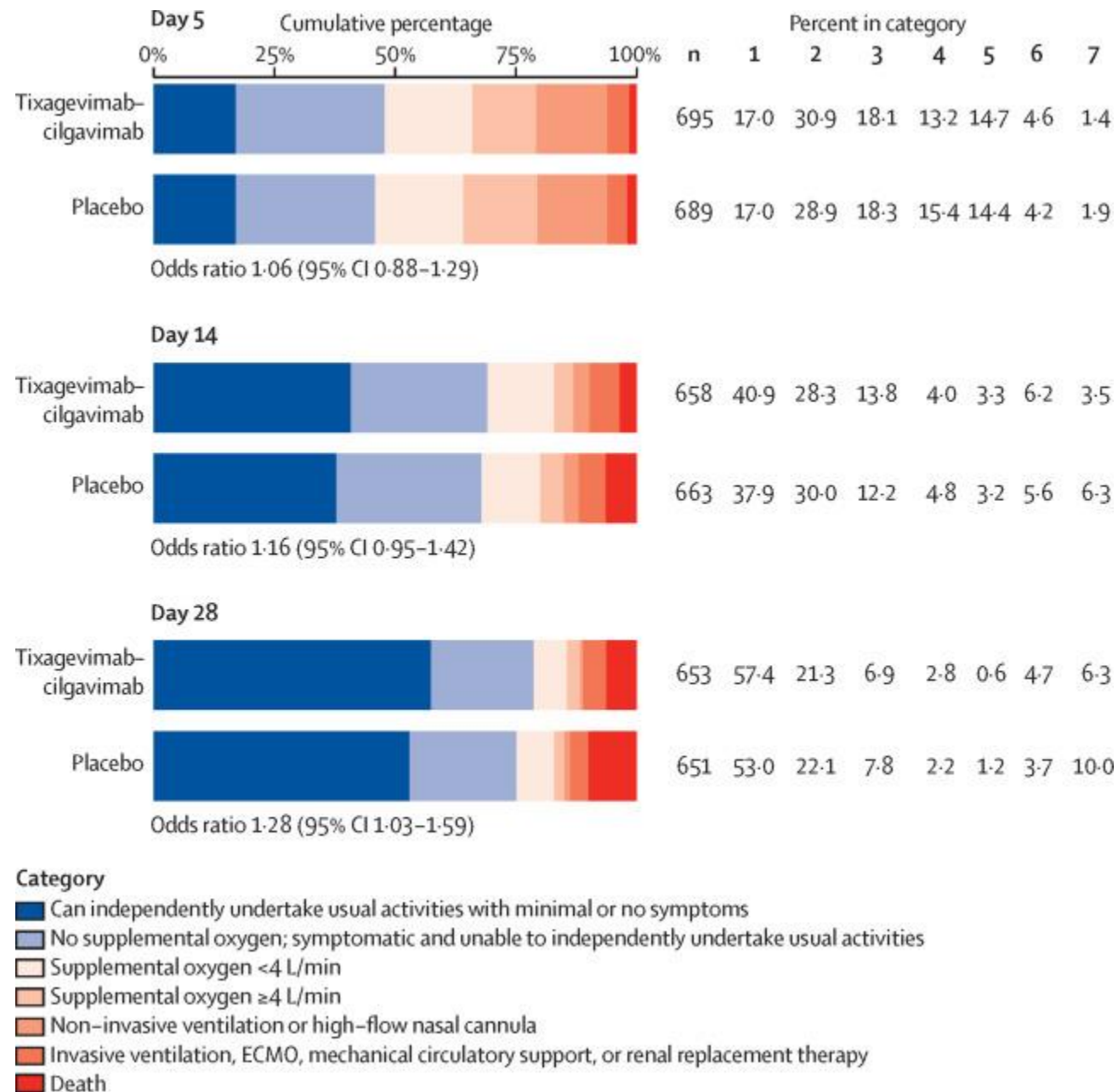


Figura 4. Scala di ventilazione ai giorni 5, 14 e 28 su tutta la coorte

Discussione

- ❖ Il trattamento con singola infusione di tixagevimab-cligavimab ha ridotto del 30% il rischio relativo di mortalità per tutte le cause a 90 giorni
- ❖ In contrasto con i precedenti trattamenti con anticorpi monoclonali i risultati non differiscono in base allo stato sierologico
- ❖ Il profilo di rischio di tixagevimab-cligavimab è risultato non differibile dal placebo

Limiti: a causa del periodo di studio non vi sono dati nei confronti della variante omicron



Conclusione

Tixagevimab-cligavimab ha mostrato una buona efficacia nella mortalità con ottimo profilo di sicurezza che lo rende un'ottima molecola per trattamento e profilassi della malattia da COVID-19



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



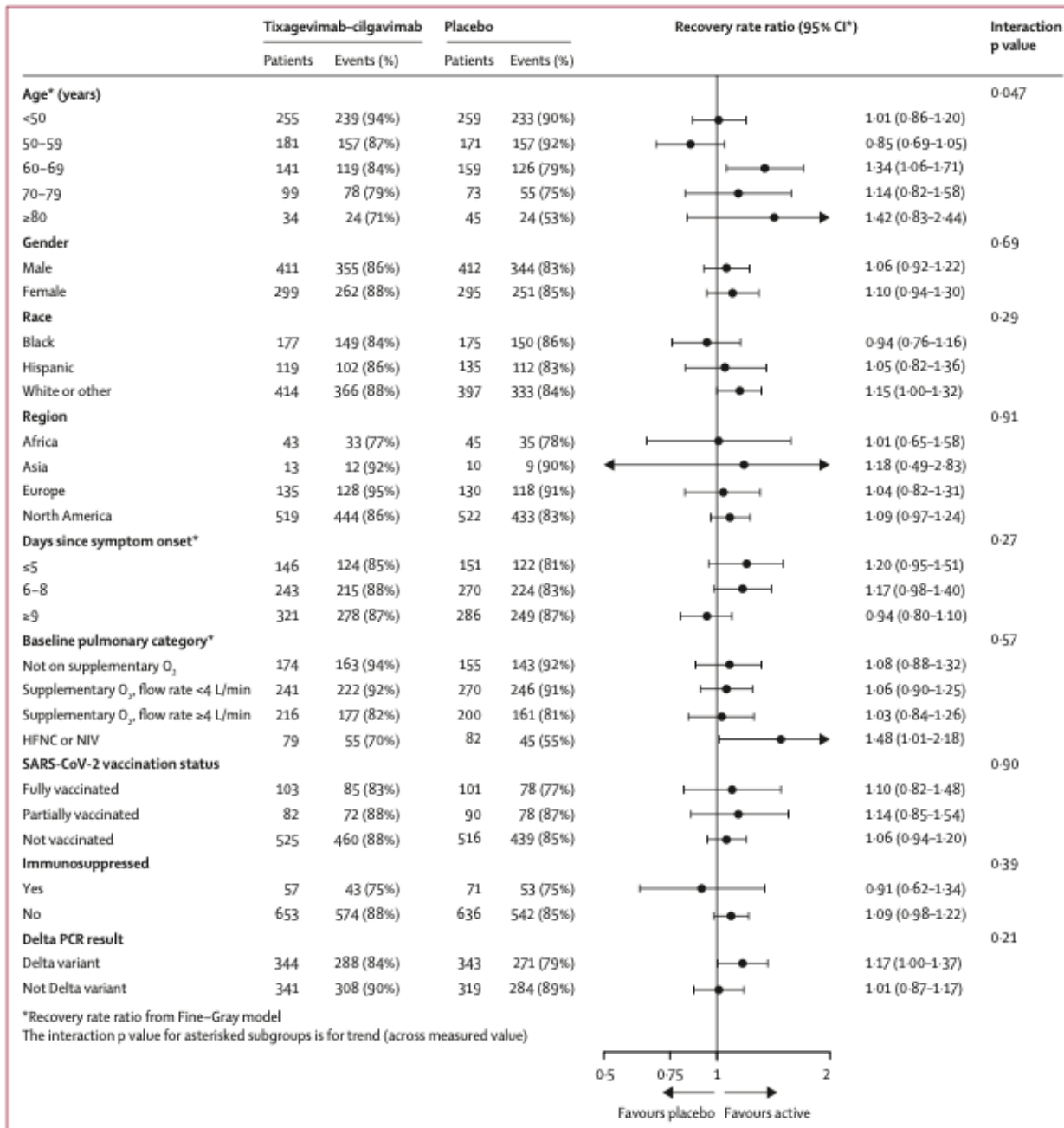


Figure 5: Subgroup analysis for time to sustained recovery up to day 90 for the full cohort

Continuous variables interaction p values are based on them being fitted as continuous rather than categorical. For baseline pulmonary category, participants were eligible for enrolment in the HFNC or NIV group, only after July 19, 2021; this corresponds to a pandemic phase when the delta variant was predominant.

HFNC=high-flow nasal cannula. NIV=non-invasive ventilation. RRR=recovery rate ratio.