

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E RISCHIO DI DIABETE DI TIPO 2 DI NUOVA INSORGENZA: UNA METANALISI DI DATI INDIVIDUALI

BLOOD PRESSURE LOWERING AND RISK OF NEW-ONSET TYPE 2 DIABETES: AN INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA META-ANALYSIS

Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, et al. on behalf of the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration

The Lancet 2021; 398: 1803-1810

Introduzione

Il diabete colpisce circa il 9% della popolazione adulta mondiale, con una prevalenza in aumento in molte regioni. I pazienti diabetici hanno spesso una pressione arteriosa elevata e un rischio sproporzionatamente elevato di sviluppare malattie cardiovascolari. Sebbene il trattamento antipertensivo sia una strategia consolidata per la prevenzione di eventi micro- e macro-vascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 (DM2), tuttavia non è chiaro il suo beneficio nel prevenire l'insorgenza di questa patologia. Pertanto, resta da stabilire se la pressione arteriosa elevata sia un fattore di rischio modificabile per il rischio di diabete.

L'evidenza combinata derivante da studi di coorte suggerisce che ogni innalzamento di pressione sistolica di 20 mmHg è associato ad un rischio aumentato del 77% di DM2. [1] Tuttavia, la causalità di tale associazione rimane incerta poiché l'evidenza osservazionale è soggetta a confondenti e a causalità inversa. Anche quanto emerge da trial randomizzati e controllati [2-4] e dalle analisi di randomizzazione mendeliana [5] non è chiaro, poiché studi precedenti avevano un potere statistico insufficiente e non consideravano gli effetti potenzialmente opposti di diverse classi di farmaci antipertensivi sul rischio di DM2. Ad esempio, studi individuali hanno dimostrato che gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone potrebbero ridurre il rischio di DM2 di nuova insorgenza [6-9], mentre i diuretici potrebbero aumentare tale rischio [10, 11].

Di conseguenza, rimane incerto se l'effetto protettivo e gli eventi avversi associati ai farmaci antipertensivi siano dovuti alla riduzione della pressione arteriosa o a effetti *off-target* dei farmaci. Questa incertezza si riflette anche nelle linee guida cliniche che non forniscono raccomandazioni chiare sulla riduzione della pressione arteriosa, indotta o no da farmaci, come strategia per la prevenzione del DM2 [12-14].

Scopo di questa metanalisi era di valutare, utilizzando

i dati individuali tratti da importanti trial randomizzati e controllati sui trattamenti antipertensivi, l'effetto di queste terapie sul rischio di DM2 di nuova insorgenza e di stabilire gli effetti comparativi di cinque importanti classi di farmaci antipertensivi su questo rischio.

Metodi

È stata effettuata una metanalisi dei dati individuali dei singoli partecipanti in cui i dati sono stati aggregati per studiare l'effetto antipertensivo sul rischio di DM2 di nuova insorgenza. È stata anche eseguita una network metanalisi dei dati dei singoli partecipanti per esaminare gli effetti differenziali di cinque classi principali di farmaci antipertensivi sul rischio di DM2 di nuova insorgenza. Complessivamente, sono stati ottenuti da *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (Oxford University, Oxford, UK) i dati di 22 studi condotti tra il 1973 e il 2008 [15, 16].

Sono stati inclusi tutti gli studi di prevenzione primaria e secondaria che utilizzavano una classe specifica o più classi di farmaci antipertensivi confrontati verso placebo o altre classi di farmaci antipertensivi e che avevano almeno 1.000 anni-persona di follow-up in ciascun braccio assegnato in modo random. Sono stati esclusi i partecipanti con una diagnosi nota di DM2 al basale e i trial condotti su pazienti con DM2 prevalente. Inoltre, come parte dell'analisi genetica complementare, sono stati utilizzati i dati da *UK Biobank* che aveva ottenuto il consenso informato dai partecipanti allo studio e l'approvazione dal suo Board istituzionale di revisione. Per la metanalisi è stato utilizzato il modello stratificato a rischi proporzionali di Cox, mentre per la network metanalisi sono stati impiegati modelli di regressione logistica per calcolare il rischio relativo (RR) nei confronti tra le diverse classi di farmaci.

Risultati

Nella metanalisi sono stati inclusi 145.939 partecipanti (88.500 [60,6%] uomini e 57.429 [39,4%] donne) da 19 trial randomizzati e controllati. Nella network metanalisi sono stati inclusi 22 trial. Dopo un follow-up mediano di 4,5 anni (intervallo interquartile [IQR] 2,0), a 9.883 partecipanti è stato diagnosticato il DM2 di nuova insorgenza. Il tasso di incidenza per lo sviluppo della malattia per 1000 anni-persona era 16,44 (IC 95% 16,01-16,87) nel gruppo di confronto e 15,94 (15,47-16,42) nel gruppo di intervento. La riduzione della pressione arteriosa sistolica di 5 mmHg ha ridotto dell'11% il rischio di DM2 in tutti gli studi (HR 0,89; 0,84-0,95). Non è stata rilevata alcuna eterogeneità significativa degli effetti del trattamento in base all'indice di massa corporea nell'analisi per sottogruppi.

L'analisi sugli effetti di cinque classi principali di farmaci antipertensivi ha mostrato che, rispetto al placebo, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) (RR 0,84; 0,76-0,93) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) (RR 0,84; 0,76-0,92) hanno ridotto il rischio di DM2 di nuova insorgenza, mentre l'uso di β -bloccanti (RR 1,48; 1,27-1,72) e di diuretici tiazidici (RR 1,20; 1,07-1,35) ha aumentato questo rischio; non è stato riscontrato alcun effetto con l'uso di calcioantagonisti (CCB) (RR 1,02 [0,92-1,13]). In un'analisi complementare che ha utilizzato la randomizzazione mendeliana, coerentemente con le evidenze risultanti dai trial randomizzati controllati, ogni riduzione di pressione sistolica di 5 mmHg geneticamente determinata, era associata a un rischio inferiore del 12% di DM2 (RR 0,88; 0,84-0,92). Inoltre, i risultati della randomizzazione mendeliana erano in linea con la network metanalisi di trial randomizzati e controllati, in cui è stata riscontrata una diminuzione del rischio con ACEI e ARB, effetto nullo con CCB, e aumento del rischio con β -bloccanti. L'evidenza genetica sui diuretici tiazidici non aveva un potere statistico adeguato per essere replicata.

Discussione

Precedenti evidenze osservazionali hanno mostrato associazioni contrastanti tra pressione sanguigna elevata e rischio di DM2 di nuova insorgenza. Allo stesso modo, l'evidenza risultante da precedenti studi di randomizzazione mendeliana, che hanno indagato l'effetto di una più elevata pressione sistolica geneticamente determinata sul DM2, era contraddittoria, probabilmente a causa della bassa potenza statistica [17-19]. Questi risultati incerti non hanno permesso di definire raccomandazioni chiare da parte delle Commissioni internazionali deputate alla predisposizione delle linee guida in merito alla adozione di una strategia antipertensiva, farmacologica o non farmacologica, mirata alla prevenzione dell'insorgenza del DM2 [12-14].

Il presente studio colma questo gap di evidenze, utilizzando i dati individuali dei singoli partecipanti provenienti da trial randomizzati controllati e determinando gli effetti per un grado fisso standardizzato di riduzione della pressione arteriosa. Sono emerse evidenze di un effetto preventivo dell'abbassamento della pressione arteriosa sul rischio di DM2 di nuova insorgenza, con una riduzione dell'11% di tale rischio ogni 5 mmHg in meno di pressione arteriosa sistolica. Interventi farmacologici consolidati, tuttavia, hanno mostrato effetti qualitativamente e quantitativamente diversi sul rischio, probabilmente a causa dei loro diversi effetti *off-target*, ad esempio gli ACEI e gli ARB hanno ottenuto esiti più favorevoli, rispetto alle altre classi. I risultati dei trial clinici randomizzati sono stati ampiamente confermati in analisi complementari indipendenti che hanno utilizzato dati genetici.

Quindi, in questo studio è stato dimostrato che la pressione arteriosa elevata è effettivamente un fattore di rischio modificabile per il DM2 di nuova insorgenza in persone senza una storia pregressa di questa patologia,

con una dimensione relativa dell'effetto simile a quella osservata nella prevenzione delle principali malattie cardiovascolari. L'evidenza sul collegamento tra riduzione della pressione arteriosa e diabete offre ai medici e ai responsabili delle politiche sanitarie l'opportunità di intervenire e modificare il rischio della malattia, ad esempio attraverso l'uso di farmaci antipertensivi appropriati o promuovendo comportamenti nello stile di vita utili per ridurre la pressione arteriosa, quali ad esempio mantenere un peso corporeo adeguato attraverso l'attività fisica e una dieta bilanciata.

Questi risultati hanno importanti implicazioni anche nel contesto clinico della prevenzione cardiovascolare, in cui gli interventi farmacologici ipoglicemizzanti risultano spesso deludenti e i trattamenti ipolipemizzanti possono aumentare essi stessi il rischio di DM2; quest'ultimo effetto, che è stato confermato anche dalle analisi genetiche, è considerato uno dei principali eventi avversi della terapia ipolipemizzante. Quindi, l'evidenza di un'associazione tra abbassamento della pressione arteriosa e riduzione del rischio di DM2, assume una rilevanza importante nell'ottica di una strategia clinica antipertensiva da attuare nelle popolazioni a rischio.

Infine, la network metanalisi ha mostrato che rispetto al placebo, i β -bloccanti e i diuretici tiazidici aumentano il rischio di DM2 di nuova insorgenza. Questo effetto avverso supporta le raccomandazioni che classificano tali agenti come a bassa priorità per il trattamento dell'ipertensione quando è presente un rischio di diabete o prediabete, in base al quadro clinico del paziente.

Sebbene siano sconosciute le vie biologiche attraverso le quali una pressione arteriosa elevata causa l'insorgenza di DM2, sono stati segnalati diversi potenziali meccanismi. Per esempio, l'insulino-resistenza, l'infiammazione vascolare e la disfunzione endoteliale, che tendono a precedere la manifestazione clinica del diabete, sono tutte conseguenze fisiopatologiche dell'ipertensione [20, 21]. L'insulino-resistenza potrebbe svolgere un ruolo centrale nell'interazione tra metabolismo e *pathway* cardiovascolari. Altre vie, come l'aumentata attivazione del sistema nervoso simpatico e l'infiammazione cronica che porta a disfunzione endoteliale, sono state indicate anche come link tra l'ipertensione e il rischio di diabete [22]. Da sottolineare, l'effetto delle classi di farmaci antipertensivi su questi fattori di mediazione è variabile e potrebbe spiegare i loro differenti effetti *off-target*. È stato anche dimostrato che l'inibizione del sistema renina-angiotensina riduce la concentrazione dei marcatori infiammatori, indipendentemente dall'azione di abbassamento della pressione arteriosa, contribuendo ad aumentare il loro effetto protettivo sul diabete [20, 23]. Altri meccanismi biologici plausibili per questo effetto protettivo sono il miglioramento della resistenza all'insulina attraverso la soppressione delle specie reattive dell'ossigeno [24].

Per i β -bloccanti e i diuretici tiazidici, sebbene non vi sia certezza sui *pathway* biologici del rischio connesso di DM2, gli studi hanno suggerito che le modificazioni nella secrezione di insulina e nel metabolismo dei carboidrati

con i β -bloccanti [25, 26] e la deplezione di potassio con i diuretici tiazidici [27] potrebbero svolgere un ruolo protettivo. Allo stesso modo, i CCB non hanno effetti noti su questi meccanismi di mediazione o potrebbero avere sequele fisiopatologiche aggiuntive che annullano il loro effetto di riduzione della pressione arteriosa [28]. Sono quindi necessari ulteriori studi sperimentali per indagare questi e altri possibili meccanismi. Inoltre, dimostrando che il rischio di diabete può essere modificato con farmaci che non hanno come target l'iperglicemia, questo studio incoraggia la ricerca futura per identificare ulteriori bersagli molecolari per la prevenzione del diabete.

Referenze

- [1] Emdin CA, et al. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 1552-1562.
- [2] Fletcher AE. Adverse treatment effects in the trial of the European working party on high blood pressure in the elderly. *Am J Med*. 1991; 90: S42-44.
- [3] Savage PJ, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 741-751.
- [4] Roumie CL, et al. Blood pressure control and the association with diabetes incidence: results from the SPRINT randomized trial. *Hypertension*. 2020; 75: 331-338.
- [5] Sun D, et al. Type 2 Diabetes and hypertension. *Circ Res*. 2019; 124: 930-937.
- [6] Jandeleit-Dahm KAM, et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens*. 2005; 23: 463-473.
- [7] Gillespie EL, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2261-2266.
- [8] Abuissa H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 821-826.
- [9] Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab*. 2004; 30: 487-496.
- [10] Zhang X, et al. Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Hypertens*. 2016; 18: 342-351.
- [11] Elliott WJ, et al. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369: 201-207.
- [12] de Boer IH, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1273.
- [13] Cosentino F, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41: 255-323.
- [14] NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>. Accessed June 28, 2020.
- [15] Canoy D, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on long-term blood pressure reduction: an individual patient-level data meta-analysis of 352,744 Participants from 51 largescale randomised clinical trials. *MedRxiv*. 2021; published online Feb 23.
- [16] Rahimi K, et al. Investigating the stratified efficacy and safety of pharmacological blood pressure-lowering: an overall protocol for individual patient-level data meta-analyses of over 300 000 randomised participants in the new phase of the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC). *BMJ Open*. 2019; 9: e028698.
- [17] Sun D, et al. Type 2 Diabetes and hypertension. *Circ Res*. 2019; 124: 930-937.
- [18] Aikens RC, et al. Systolic blood pressure and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomization study. *Diabetes*. 2017; 66: 543-550.
- [19] Zhu Z, et al. Causal associations between risk factors and common diseases inferred from GWAS summary data. *Nat Commun*. 2018; 9: 1-12.
- [20] Chamarthi B, et al. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens*. 2011; 24: 1143-1148.
- [21] Petrie JR, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018; 34: 575-584.
- [22] Ferrannini E, et al. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. 2012; 380: 601-610.
- [23] Ridker PM, et al. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*. 2006; 48: 73-79.
- [24] Dandona P, et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 20-27.
- [25] Pollare T, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ*. 1989; 298: 1152-1157.
- [26] Sarafidis PA, et al. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *QJM*. 2006; 99: 431-436.
- [27] Zillich AJ, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006; 48: 219-224.
- [28] Mears D. Regulation of insulin secretion in islets of Langerhans by Ca(2+) channels. *J Membr Biol*. 2004; 200: 57-66.

TERAPIE ANTI COVID-19 NEI PAZIENTI NON OSPEDALIZZATI

COVID-19 THERAPEUTICS FOR NONHOSPITALIZED PATIENTS

Gandhi RT, Malani PN, del Rio C
JAMA 2022; 327(7): 617-618

Nelle terapie per i pazienti COVID-19 non ospedalizzati sono stati compiuti progressi sostanziali, ma la fornitura e l'accesso a questi trattamenti sono ancora limitati.

Questo "punto di vista" riassume le terapie attualmente disponibili per i pazienti non ospedalizzati nel contesto della variante Omicron, comprese le indicazioni per un'allocatione equa.

I pazienti con COVID-19 lieve o moderato presentano sintomi respiratori e sistemici ma non ipossia, tachipnea o altre complicazioni che richiedono il ricovero in ospedale. Durante questa fase iniziale della patologia, in cui si verifica la replicazione del virus, possono essere utilizzate terapie antivirali per prevenire la progressione della sintomatologia, l'ospedalizzazione e la morte.

Gli antivirali prendono di mira diverse fasi del ciclo di vita di SARS-CoV-2. Gli anticorpi monoclonali si legano alla proteina spike virale, prevenendo il legame e l'ingresso nelle cellule.

Nirmatrelvir/ritonavir inibiscono la proteasi principale di SARS-CoV-2 che scinde le poliproteine virali in proteine non strutturali essenziali per la replicazione. Molnupiravir e remdesivir prendono di mira la replicazione dell'RNA di SARS-CoV-2: il primo induce la mutagenesi dell'RNA, portando a un virus che non è in grado di replicarsi e il secondo è un profarmaco nucleotidico che inibisce l'RNA polimerasi virale.

A causa delle mutazioni nella proteina spike virale della variante Omicron, la maggior parte degli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 attualmente disponibili ha un'attività ridotta.

Si prevede invece che nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir e molnupiravir, che colpiscono regioni virali più conservate, rimarranno attivi contro Omicron.

Opzioni di trattamento nell'era Omicron

Sotrovimab. Negli Stati Uniti sono attualmente autorizzati tre prodotti anticorpali monoclonali anti-spike per il trattamento dei pazienti ad alto rischio, non ospedalizzati, con COVID-19 da lieve a moderato, entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi: bamlanivimab più etesevimab, casirivimab più imdevimab e sotrovimab.

Uno studio preliminare di laboratorio, non sottoposto a revisione paritaria, ha dimostrato una marcata riduzione dell'attività di bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab contro Omicron; al contrario, sotrovimab è rimasto attivo [1].

Di conseguenza, le linee guida del *National Institute of Health* (NHI) per il trattamento del COVID-19 raccomandano, nelle aree con elevata prevalenza di Omicron, l'u-

tilizzo di sotrovimab e non di bamlanivimab/etesevimab o casirivimab/imdevimab [2].

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®, commercializzato anche in Italia; in forma di compresse; ndt). Nirmatrelvir è co-formulato con ritonavir per inibire il metabolismo di nirmatrelvir da parte del CYP3A e raggiungere livelli terapeutici. In uno studio di fase 2/3, 2.246 partecipanti non ospedalizzati con COVID-19, che erano ad alto rischio di progressione ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere nirmatrelvir/ritonavir o placebo [3]. Nei partecipanti che hanno ricevuto nirmatrelvir/ritonavir si è osservata una riduzione dell'88% dell'ospedalizzazione o della morte rispetto al gruppo placebo: 8 su 1039 (0,8%) nel gruppo nirmatrelvir/ritonavir vs 66 su 1.046 (6,3%) nel gruppo placebo. Il 22 dicembre 2021 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha rilasciato l'autorizzazione all'uso di emergenza di nirmatrelvir/ritonavir per il trattamento del COVID-19 da lieve a moderato negli adulti e nei pazienti pediatrici (età ≥12 anni e peso ≥40 kg) che sono ad alto rischio di progressione e si trovano entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi.

Poiché il ritonavir inibisce il CYP3A alterando il metabolismo di molti altri farmaci, nirmatrelvir/ritonavir non deve essere somministrato con principi attivi come amiodarone (e molti altri farmaci antiaritmici), rifampicina o rivaroxaban. Altri farmaci, come gli inibitori della calcineurina, potrebbero richiedere una riduzione della dose o uno stretto monitoraggio. I farmaci come le statine possono essere invece temporaneamente sospesi. Prima di prescrivere nirmatrelvir/ritonavir a pazienti che assumono altre terapie, i medici devono consultarsi con farmacisti esperti per valutare le possibili interazioni farmacologiche.

Remdesivir. Remdesivir è approvato dalla FDA per il trattamento dei pazienti con COVID-19 ospedalizzati. In un trial randomizzato, 562 pazienti con COVID-19 non ospedalizzati che presentavano almeno un fattore di rischio per la progressione della malattia, sono stati assegnati in modo casuale, entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi, a remdesivir o placebo per via endovenosa per tre giorni consecutivi [4]. Nei partecipanti che hanno ricevuto remdesivir si è osservato un rischio ridotto di ospedalizzazione rispetto al placebo: 2 su 279 (0,7%) nel gruppo remdesivir e 15 su 283 (5,3%) nel gruppo placebo. Non ci sono stati decessi nei due gruppi.

Sulla base di questi risultati, le linee guida per il trattamento del COVID-19 del *NIH and Infectious Diseases Society of America* suggeriscono remdesivir come opzione per i pazienti ad alto rischio, non ospedalizzati, che si trovano entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi [2, 5]. L'utilizzo di remdesivir nei pazienti non ospedalizzati è attualmente *off-label*.

Molnupiravir. (Non ancora autorizzato da EMA, ma reso disponibile ai sensi dell'Art. 5.2 del DL 219/2006; in forma di capsule; ndt) In uno studio di fase 3, 1.433 adulti

non ospedalizzati, con COVID-19 da lieve a moderato, che avevano almeno 1 fattore di rischio per la malattia grave e che erano entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere molnupiravir o placebo 2 volte al giorno per 5 giorni [6]. Nell'analisi finale, i partecipanti che hanno ricevuto molnupiravir hanno mostrato una riduzione del 30% del rischio di ospedalizzazione o morte rispetto al gruppo placebo (6,8% e 9,7%, rispettivamente). Questa efficacia è stata inferiore rispetto a quella osservata in un'analisi intermedia; le ragioni di questa differenza sono tuttora da chiarire.

A causa del suo meccanismo di azione, sono emersi dubbi teorici sul fatto che molnupiravir possa causare mutazioni nel DNA umano [7] o accelerare lo sviluppo di nuove varianti virali. La FDA ha concluso che il farmaco ha "un basso rischio di genotossicità" ma richiede al produttore di sviluppare un processo per valutare i database genomici per nuove varianti virali.

Il 23 dicembre 2021, la FDA ha rilasciato l'autorizzazione all'uso di emergenza di molnupiravir per il trattamento di adulti con COVID-19 da lieve a moderato, ad alto rischio di progressione ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, ma solo se altre opzioni terapeutiche auto-

rizzate non sono "accessibili o clinicamente appropriate". Molnupiravir non è raccomandato in gravidanza e non è autorizzato per i bambini. La FDA raccomanda alle persone in età fertile l'utilizzo di contraccettivi durante il trattamento e per 4 giorni dopo l'ultima dose e, per gli uomini in età fertile sessualmente attivi con donne in età fertile, l'utilizzo di contraccettivi durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Come si confrontano le terapie ambulatoriali?

Ciascuna delle nuove terapie presenta potenziali vantaggi e svantaggi (Tabella 1).

Per la maggior parte dei soggetti nirmatrelvir/ritonavir verrà utilizzato per la sua maggiore efficacia e per la comodità della somministrazione orale (Tabella 2). Tuttavia ci saranno dei casi in cui nirmatrelvir/ritonavir non dovrà essere utilizzato a causa di potenziali interazioni farmacologiche gravi. In quei pazienti la scelta migliore sarebbe l'uso di sotrovimab. Se quest'ultimo non è disponibile, remdesivir rappresenta l'opzione valida successiva.

Il vantaggio principale di remdesivir è la grande disponibilità del farmaco in questo momento; lo svantaggio principale è la necessità di infusione endovenosa per tre giorni consecutivi. L'utilizzo di remdesivir è particolar-

Tabella 1 Confronto tra le opzioni di trattamento per pazienti non ospedalizzati ad alto rischio con COVID-19 da lieve a moderato.

	Nirmatrelvir/ritonavir [8]	Sotrovimab [9]	Remdesivir [1]	Molnupiravir [2]
Efficacia (prevenzione ospedalizzazione o decesso)	- Riduzione del rischio assoluto: 6,3% -->0,8% - Riduzione del rischio relativo: 88% - NNT: 18	- Riduzione del rischio assoluto: 7% -->1% - Riduzione del rischio relativo: 85% - NNT: 17	- Riduzione rischio assoluto: 5,3% -->0,7% - Riduzione rischio relativo: 87% - NNT: 22	- Riduzione del rischio assoluto: 9,7% -->6,8% - Riduzione del rischio relativo: 30% - NNT: 35
Vantaggi	- Altamente efficace - Regime orale - Ritonavir sicuro in gravidanza (evidenze da studi)	- Altamente efficace - Anticorpi monoclonali tipicamente sicuri in gravidanza - Poche/nessuna interazione farmacologica	- Altamente efficace - Studiato in gravidanza - Poche/nessuna interazione farmacologica	- Regime orale - Interazioni farmacologiche non previste
Svantaggi	Interazioni farmaco-farmaco	Richiede infusione EV seguita da 1h di osservazione	Richiede infusione EV per 3 gg consecutivi	- Bassa efficacia - Preoccupazione: mutagenicità - Non raccomandato in gravidanza/nei bambini

NNT: Number needed to treat; EV: endovenosa.

Tabella 2 Terapie ambulatoriali e potenziali popolazioni di pazienti.

Terapia	Esempi di popolazioni di pazienti
Nirmatrelvir, 300 mg, più ritonavir 100 mg, oralmente due volte al giorno per 5 giorni: Somministrare il prima possibile ed entro 5 gg dall'esordio dei sintomi	Paziente che non assume farmaci interagenti
Sotrovimab, 500 mg, infusione endovenosa. Somministrare il prima possibile ed entro 10 gg dall'esordio dei sintomi	- Paziente che assume farmaci che interagiscono con nirmatrelvir-ritonavir - Paziente in grado di recarsi in una struttura sanitaria
Remdesivir infusione EV, 200 mg (giorno 1) e 100 mg (giorni 2 e 3). Somministrare il prima possibile ed entro 7 gg dall'esordio dei sintomi	Paziente in struttura sanitaria o con servizio di infusione a domicilio
Molnupiravir, 800 mg, oralmente due volte al giorno per 5 giorni. Somministrare il prima possibile ed entro 5 gg dall'esordio dei sintomi	- Paziente adulto non in grado di essere trattato con una delle opzioni indicate sopra - Non incinta (se somministrato durante la gravidanza processo decisionale condiviso)

mente adatto al paziente che si trova in un ambiente sanitario controllato o a una persona per la quale si possono organizzare servizi di infusione a domicilio. Se nessuna di queste opzioni è accessibile o appropriata, può essere prescritto molnupiravir con le precauzioni sopra esposte.

Trattamento per bambini e donne in gravidanza

Remdesivir è stato utilizzato in gravidanza e non sono emersi problemi di sicurezza. Gli anticorpi monoclonali sono generalmente considerati sicuri durante la gravidanza. Non ci sono dati sulla somministrazione di nirmatrelvir durante la gravidanza, ma ritonavir (il suo booster farmacologico) è considerato sicuro sulla base dell'uso estensivo come trattamento per l'HIV. Molnupiravir non è raccomandato durante la gravidanza.

Nirmatrelvir/ritonavir e sotrovimab sono autorizzati per i bambini a partire dai 12 anni di età, con un peso uguale o superiore a 40 kg. Remdesivir è approvato per il trattamento di bambini ospedalizzati, di età uguale o superiore a 12 anni, che pesano 40 kg o più ed è autorizzato per il trattamento di bambini di età inferiore a 12 anni che pesano almeno 3,5 kg. Molnupiravir non deve essere usato nei bambini.

Allocazione dei trattamenti quando la richiesta è superiore alla disponibilità

Poiché l'attuale offerta di opzioni di trattamento ambulatoriale è ampiamente superata dalla domanda, in che modo i medici e i servizi sanitari potrebbero massimizzare i benefici delle nuove terapie? In un contesto di disponibilità insufficiente, i pazienti che presentano un rischio più alto di malattia grave devono avere la priorità. Le linee guida del NIH per il trattamento del COVID-19 hanno proposto uno schema di priorità da utilizzare quando ci sono limiti logistici o di fornitura [2].

Tuttavia, quando il numero dei pazienti ad alto rischio di malattia grave supera la disponibilità dei trattamenti potrebbero essere necessari altri approcci, come le lotterie. La distribuzione delle terapie dovrebbe essere attivamente monitorata e adeguata per assicurare un utilizzo equo (ad esempio, non devono essere escluse le persone vulnerabili o svantaggiate). In caso di ritorno a una disponibilità sufficiente, i trattamenti devono essere estesi ad una popolazione più ampia.

Direzioni future

Gli interrogativi più rilevanti per ottimizzare il trattamento del COVID-19 nei pazienti non ospedalizzati sono ancora in attesa di risposte.

Qual è il beneficio delle terapie nei pazienti a rischio minore, come quelli che incorrono nell'infezione dopo il vaccino? Gli studi qui riassunti sono stati condotti su individui non vaccinati prima dell'emergenza della variante Omicron. È probabile che il beneficio del trattamento sia inferiore nei pazienti non ad alto rischio di progressione verso una malattia grave.

Qual è il ruolo della terapia combinata? Ad oggi le tera-

pie sono state valutate come agenti singoli e si teme che possa emergere una resistenza virale, in particolare nei pazienti gravemente immunocompromessi che potrebbero avere una replicazione prolungata di SARS-CoV-2. È necessario monitorare l'insorgere di resistenza tra i pazienti che ricevono monoterapie insieme a studi che valutino le combinazioni antivirali.

Il trattamento di SARS-CoV-2 previene la trasmissione e la terapia precoce riduce i postumi acuti dell'infezione? Poiché le terapie antivirali sono più efficaci se utilizzate precocemente, l'accesso ai test SARS-CoV-2 deve essere ampliato insieme ai sistemi per offrire rapidamente una terapia. Inoltre deve essere assicurata un'equa distribuzione di questi farmaci salva-vita, non solo nei Paesi ricchi ma in tutto il mondo. La necessità di un approccio globale è evidente per i vaccini, ma dovrebbe esserlo anche per la diagnostica e le terapie. Le infezioni con morbilità e mortalità globali devono essere affrontate con una risposta globale e coordinata. Questo principio deve essere applicato al COVID-19, ma anche a future strategie pandemiche che siano proattive, basate su evidenze e guidate da un focus sull'interconnessione, l'equità e la giustizia.

Referenze

- [1] Planas D, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 variant Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2022; 602(7898): 671-675.
- [2] National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed January 10, 2022.
- [3] US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed January 10, 2022.
- [4] Gottlieb RL, et al. GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022; 386(4): 305-3015.
- [5] Infectious Diseases Society of America. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed January 10, 2022.
- [6] Jayk Bernal A, et al. MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *Engl J Med*. 2022; 386(6): 509-520.
- [7] Zhou S, et al. β -d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis*. 2021; 224(3): 415-419.
- [8] Gandhi RT, et al. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(18): 1757-1766.
- [9] Gupta A, et al. COMET-ICE Investigators. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021; 385(21): 1941-1950.