

Approccio terapeutico alla peritonite infettiva felina (FIP): qualcosa è cambiato



La peritonite infettiva felina (FIP), storicamente considerata una condanna a morte per i gatti, sta vivendo un radicale cambiamento di paradigma terapeutico. Questa review analizza l'evoluzione dell'approccio clinico, ripercorrendo i trattamenti del passato spesso fallimentari (corticosteroidi, interferone) e focalizzandosi sull'introduzione degli analoghi nucleosidici, in particolare il GS-441524, metabolita del remdesivir, che possono determinare tassi di guarigione superiori all'85%, associati a effetti avversi generalmente limitati. La risposta clinica e clinico-patologica a tali trattamenti è spesso rapida e predittiva di un successo a lungo termine. In questo articolo viene esaminata la fase di arduo dilemma etico-legale generata dal mancato rilascio per lungo tempo di una licenza veterinaria per queste molecole, che ha spinto i proprietari di gatti verso il mercato nero non autorizzato online per l'approvvigionamento dei farmaci. L'articolo ne sottolinea l'attuale regolarizzazione in Italia, dove sia il remdesivir (per uso EV) sia il GS-441524 (per uso orale come preparazione galenica magistrale) sono ora autorizzati, consentendo il pieno e ufficiale coinvolgimento del medico veterinario nella cura della FIP. La trattazione evidenzia l'importanza cruciale di una terapia di supporto intensiva e individualizzata in ogni protocollo, anche per minimizzare lo stress durante procedure elettive, e di un confronto con i proprietari, discutendo con loro le implicazioni di queste terapie salvavita, soprattutto in termini di impegno e di costi. Il trattamento deve essere preceduto da una diagnosi accurata e deve essere personalizzato in base sia alla risposta di ogni singolo gatto sia alla *compliance* e alle esigenze dei proprietari. I contenuti riflettono le informazioni disponibili alla data di pubblicazione della review, ma si raccomanda di mantenersi periodicamente aggiornati in base all'evoluzione delle evidenze, dell'esperienza clinica e delle autorizzazioni ministeriali. In conclusione, l'articolo proietta la ricerca verso il futuro, sottolineando l'urgente necessità di studi prospettici per definire i protocolli ottimali (es. durata di 42 vs 84 giorni, trattamento delle forme neurologiche e oculari) e per chiarire gli esiti e gli effetti a lungo termine del trattamento in questa nuova era della medicina felina.

Per dettagli sulle modalità diagnostiche della FIP, si rimanda all'articolo di approfondimento di Stefano Bo e Gabriele Ratti pubblicato sempre su Veterinaria nel numero di aprile 2025 (QR code).



Stefano Bo

¹Libero professionista, Med Vet, PhD, direttore sanitario Ambulatorio Veterinario Associato Bo-Ferro, Torino - info@veterinariassociati.it



Paola Dall'Ara

²Professore associato, Med Vet, PhD, Dipartimento di Medicina Veterinaria e Scienze Animali (DIVAS), Università degli Studi di Milano - paola.dallara@unimi.it



INTRODUZIONE

La peritonite infettiva felina (*Feline Infectious Peritonitis*, FIP) è una malattia causata dal Coronavirus Felino (*Feline Coronavirus*, FCoV), un virus a RNA della famiglia *Coronaviridae*, genere *Alphacoronavirus*, presente comunemente nelle popolazioni feline di tutto il mondo. Come molti altri coronavirus, il FCoV è geneticamente molto variabile e va incontro a frequenti mutazioni. E sono proprio queste mutazioni, insieme alla risposta immunitaria dell'ospite, a causare la FIP.

Si distinguono due biotipi di FCoV:

- **FCoV enterico (FECV)**: è la forma meno virulenta, che si localizza nell'intestino e causa principalmente infezioni subcliniche o enteriti lievi e transitorie
- **FCoV della peritonite infettiva (FIPV)**: è un FCoV mutato ed è responsabile della FIP. In seguito a una mutazione, questo virus acquisisce infatti la capacità di infettare le cellule monocito-macrofagiche, diffondendosi in tutto l'organismo e provocando una grave infezione sistemica. Il transito di questo virus attraverso i vasi sanguigni stimola una risposta immunitaria specifica, responsabile di molti dei segni clinici che caratterizzano la FIP¹⁻³.

In passato, la maggior parte dei gatti con segni clinici sistemici di FIP moriva o veniva soppressa entro pochi giorni o mesi dalla diagnosi e la malattia aveva una prognosi infausta, con una scarsa sopravvivenza, come mostrato in tutte le pubblicazioni antecedenti al 2019⁴⁻⁷.

Prima di discutere degli approcci terapeutici è utile ricordare che per iniziare un qualsiasi trattamento è fondamentale avere prima una **diagnosi certa o presunta di FIP**^{1,7-11}. È noto che la FIP si può manifestare con una **forma effusiva/umida**, più facilmente diagnosticabile, e con una **forma non effusiva/secca**, più complessa da identificare. Quest'ultima presenta lesioni granulomatose in vari organi, tra cui sistema nervoso centrale (SNC), reni, fegato, occhio, tratto gastrointestinale (GI) e linfonodi^{1,5,12-15}.

Prima del febbraio 2019 la peritonite infettiva felina (FIP) era sempre associata a un esito fatale.

Attualmente, non esiste un singolo test diagnostico definitivo per la FIP. Per una diagnosi definitiva, o quanto meno presunta, è necessario utilizzare una combinazione di dati clinici e di laboratorio per avvicinarsi il più possibile a una diagnosi corretta. A tale scopo si considerano l'anamnesi e i segni clinici, i fattori predisponenti conosciuti (gatto giovane, proveniente da allevamento o gattile, ambienti con molti gatti, sesso maschile, ecc.) e l'esame fisico (presenza di organomegalia e/o versamenti, lesioni oculari o neurologiche). Inoltre, si valutano l'esame

emocromocitometrico e la probabile presenza di leucogrammi da stress con linfopenia^{1,16-18}. Si associano quindi alterazioni biochimiche quali l'iperproteinemia, in particolare se presente iperglobulinemia policlonale su elettroforesi sierica, con una diminuzione del rapporto A/G (<0,6). Infine, si possono ricercare proteine di fase acuta come l'alfa1-glicoproteina acida (AGP)¹⁹⁻²¹ o utilizzare un approccio molecolare, in particolare la RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), che può essere di supporto ma non diagnostica²²⁻²⁴. L'immunohistochimica su tessuto malato rappresenta la tecnica gold standard per la diagnosi definitiva, ma richiede procedure biotiche invasive spesso inadatte a pazienti debilitati o non praticabili *ante mortem* in soggetti con presentazioni sistemiche, neurologiche o oftalmiche^{1,17,25-27}. **(Box 1)**

GLI APPROCCI TERAPEUTICI DEL PASSATO

Nella pratica clinica, il trattamento della FIP si è storicamente concentrato sul controllo dei segni clinici, modulato a seconda della forma e della gravità della malattia. Dal momento che alcuni gatti possono vivere per settimane o mesi prima che le loro condizioni si aggravino portando alla morte, è fondamentale garantire loro la migliore qualità di vita possibile con una terapia sintomatica adeguata e il più possibile precoce per controllare i segni clinici emergenti.

La FIP è una malattia immunomediata, e per questo motivo in passato l'uso di **corticosteroidi** per sopprimere la risposta immunitaria è stato a lungo la principale, e talvolta l'unica, opzione terapeutica. In alternativa, sono stati utilizzati altri agenti immunosoppressori, a volte in combinazione con farmaci antinfiammatori per il controllo della sintomatologia clinica. Partendo dal presupposto che la FIP è una malattia legata a un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata, l'uso della **ciclosporina A** aveva ad esempio fornito alcuni risultati positivi. Tuttavia, malgrado il prolungamento del tempo di sopravvivenza, la sua efficacia è rimasta nel complesso discutibile²⁸.

Un altro approccio terapeutico prevedeva il ricorso a immunomodulatori o ad agenti antivirali, come l'**interferone (IFN) omega ricombinante felino (rfeIFN- ω)**, che aveva dimostrato di inibire la replicazione di FCoV *in vitro*^{15,29-33}. Tuttavia, l'uso dell'interferone (ω o anche α) quale immunomodulante è sempre stato oggetto di dibattito, e data la sua irregolare e spesso scarsa efficacia

I diversi approcci terapeutici sperimentati del passato (es., corticosteroidi, ciclosporina A, interferoni, poliprenil immunostimolante, ribavirina) non hanno mai fornito risultati veramente efficaci.

Box 1: La diagnosi di FIP

La diagnosi di FIP dovrebbe essere sempre basata sulla raccolta di informazioni anamnestiche e cliniche che rendano probabile la diagnosi, accompagnate da test di laboratorio quali l'analisi del versamento, se presente, e l'elettroforesi delle sieroproteine, seguita dalla determinazione della AGP. Se a questo punto del processo diagnostico la diagnosi è molto probabile, non è necessario ricorrere a RT-PCR tradizionali o quantitative. Nel caso permanessero dubbi, l'istologia seguita da immunistochemica rappresenta l'unico test sicuramente conclusivo, ma purtroppo ha una bassa sensibilità diagnostica se eseguita *in vivo*.

Per maggiori approfondimenti si rimanda all'articolo di Stefano Bo e Gabriele Ratti "La peritonite infettiva felina, manifestazioni cliniche e diagnosi", pubblicato sul numero 39(2) di Veterinaria (aprile 2025), pg. 69-87.

nei gatti con FIP, ha lasciato il posto a diversi classici farmaci antivirali, considerati più promettenti.

Diversi farmaci antivirali sono quindi stati testati sperimentalmente e clinicamente nei gatti con FIP clinicamente manifesta³⁴. Ad esempio, l'inibitore nucleosidico **ribavirina** è un vecchio farmaco antivirale approvato in medicina umana per l'uso contro l'epatite C. Purtroppo, nonostante la sua efficacia dimostrata *in vitro*, la ribavirina, in tutte le sue formulazioni, non è riuscita a proteggere i gatti inoculati sperimentalmente dalla letalità della FIP³⁵.

Qui di seguito vengono brevemente descritti gli approcci terapeutici utilizzati in passato con tali classi di farmaci e i risultati ottenuti.

Trattamento con corticosteroidi

Per molti anni, quello con corticosteroidi è stato l'unico trattamento per i gatti con FIP. Gli steroidi hanno svariati utili effetti: sono potenti antinfiammatori, stimolano l'appetito e mantengono il gatto a proprio agio. Tuttavia, i farmaci in questione hanno avuto un'azione prettamente palliativa, utile a ridurre temporaneamente la sintomatologia, controllando la febbre, l'infiammazione e la quantità di versamento nei casi di FIP umida^{4,36,37}.

Solitamente, il **prednisolone** viene somministrato per via intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC) con un dosaggio di 1-2 mg/kg ogni 24 ore. La via sottocutanea dovrebbe sempre essere la scelta preferita per le iniezioni nel gatto, in quanto, oltre a essere meno dolorosa, riduce significativamente il rischio di sviluppo del temuto sarcoma al sito di inoculo (*Feline Injection Site Sarcoma*, FISS)³⁸. Nei gatti con versamento, si può optare per una somministrazione ogni 24 ore di 1 mg/kg per via intraperitoneale (IP) o intratoracica (IT) a seconda della sede del versamento. In alternativa, è possibile utilizzare il prednisolone per via orale (2 mg/kg ogni 24 ore). L'utilizzo di glucocorticoidi migliora momentaneamente i segni clinici ma non ne è mai stata dimostrata un'efficacia diretta. Uno studio di Tsai *et al.* del 2011 ha riporta-

to una sopravvivenza mediana di $21,3 \pm 19,9$ giorni (range 1-99) nei gatti con versamento e di $38,4 \pm 48,8$ giorni (range 1-171) nei gatti senza versamenti³⁹.

Risultati positivi del loro utilizzo, sempre combinato con altri farmaci, sono stati osservati in soggetti con coinvolgimento oculare o neurologico¹². Quando necessario, in questi casi, il prednisolone può infatti essere utilizzato insieme a farmaci antivirali, prevedendone una riduzione nel tempo fino a un dosaggio di mantenimento. Si ritiene che la causa dell'uveite nella FIP sia legata alla formazione di granulomi, alla vasculite e al possibile deposito di immunocomplessi. Solo i corticosteroidi topici o sistemici utilizzati come immunosoppressori di solito funzionano, in particolare se è presente una uveite fibrinosa grave. Le medesime considerazioni valgono anche per altre patologie di origine immunomediata, come l'anemia emolitica immunomediata (*Immune-Mediated Hemolytic Anemia*, IMHA): in questo caso il cortisone è necessario, ma deve essere sospeso il prima possibile se somministrato in combinazione con altri farmaci antivirali per la FIP⁷.

Trattamento con interferone (IFN)

L'interferone, disponibile in diverse formulazioni e tipologie (es., alfa [α], omega [ω]), è stato il primo farmaco a fornire risultati positivi nel trattamento della FIP: purtroppo, però, questi sono stati estremamente variabili e raramente hanno portato a una completa remissione clinica della malattia.

L'IFN-omega ricombinante felino (rIFN- ω), autorizzato in molti paesi europei (Italia compresa) da più di 20 anni, è una glicoproteina monomerica strutturalmente simile all'IFN-alfa (IFN- α) e all'IFN-beta (IFN- β), che svolge notevoli proprietà antivirali, stimola l'attività delle cellule natural killer e migliora l'espressione degli antigeni di classe I del complesso maggiore di istocompatibilità^{36,40}.

L'impiego dell'IFN nei casi di FIP era supportato dalla scoperta che il FCoV ne inibisce la produzione endogena, con un'azione più pronunciata da parte del FCoV di tipo II che non del FCoV di tipo I^{31,32}. I primi risultati *in vivo* nel trattamento con IFN dei gatti con FIP sono stati ottenuti in uno studio non controllato: 4 dei 12 gatti trattati con rIFN- ω sono sopravvissuti per oltre 2 anni e altri 4 hanno avuto una remissione della malattia³⁰. Un ampio studio del 2007 in doppio cieco e placebo-controllato aveva al contrario concluso che non vi erano differenze statisticamente significative relativamente al tempo di sopravvivenza tra i gatti trattati con rIFN- ω e quelli trattati con placebo. In quello studio, effettuato su 36 gatti con FIP effusiva confermata e un gatto senza versamento, il rIFN- ω era stato utilizzato insieme a glucocorticoidi sistemici (2 mg/kg/die) o intracavitari ma non è risultato efficace²⁹. Tuttavia, in un successivo

studio osservazionale non controllato, nel quale i glucocorticoidi non sono stati utilizzati o i loro dosaggi sono stati scalati più rapidamente (con il meloxicam impiegato in alternativa per mitigare l'infiammazione), 7 gatti sono guariti e altri gatti hanno avuto una remissione prolungata in seguito al trattamento con rIFN- ω : questo risultato ha suggerito che il rIFN- ω può avere degli effetti benefici se usato senza glucocorticoidi, ma sono necessari ulteriori studi controllati per confermare questa ipotesi¹⁹.

Ad oggi è stato segnalato un solo caso di FIP effusiva confermata, trattato con successo con l'associazione rIFN- ω -prednisolone utilizzata per via intratoracica e/o intraperitoneale il gatto è risultato "cl clinicamente sano" per 6 mesi, ma successivamente ha sviluppato una forma respiratoria (URTD) contagiato dal gatto convivente, e pochi giorni dopo un'uveite. Le condizioni generali sono quindi rapidamente peggiorate tanto da portare all'eutanasia 200 giorni dopo l'inizio del trattamento. L'autopsia ha evidenziato un versamento toracico e la FIP è stata confermata^{15,41}.

I dosaggi dell'rIFN- ω utilizzato nei diversi studi presenti in letteratura sono piuttosto variabili, ma raggruppabili in due regimi di dosaggio^{7,15,29-31,34,41}:

- 1 milione (10^6) di unità/kg SC o PO ogni 48 ore per un massimo di 5 dosi, poi due volte alla settimana fino all'interruzione del trattamento
- 100.000 (10^5) unità per gatto SC o PO ogni 24 ore fino all'interruzione del trattamento

Una volta diluito, l'rIFN- ω conservato in frigorifero mantiene la sua efficacia per un massimo di 3 settimane; la soluzione madre che dovesse residuare può essere congelata e conservata fino a 6 mesi^{7,40}.

Trattamento con immunostimolanti

Il ricorso a immunostimolanti nel trattamento della FIP si è basato su un'ipotesi clinica logica, cioè rimodulare una risposta immunitaria incontrollata, ma ha incontrato una serie di limitazioni nella pratica.

Il **poliprenil immunostimolante (PPI)** è un farmaco autorizzato negli Stati Uniti dall'*U.S. Department of Agriculture* (USDA) ma non in Italia né in Europa⁴² per trattare la rinotracheite virale da herpesvirus felino (FeHV-1) in gatti di età >8 settimane, ma può essere utilizzato in sicurezza anche in gattini di soli 2 giorni di vita⁴³. Il PPI è un farmaco in grado di correggere una risposta immunitaria anomala agendo su due fronti: da un lato, modula direttamente la risposta immunitaria aberrante tramite l'azione su diverse integrine; dall'altro, potenzia l'immunità innata attraverso una stimolazione dei recettori Toll-like (TLR). Grazie a questa duplice azione, il PPI può risultare utile nelle malattie caratterizzate da una soppressione dell'immunità cellulo-mediata, come appunto la FIP^{7,43}. In corso di FIP, si assiste infatti a una gra-

ve deplezione dei linfociti T (sia helper sia citotossici), che sono le cellule cardine della risposta cellulo-mediata, e il PPI è in grado di contrastare questo deficit, promuovendo un'up-regulation della risposta T_H1 . È proprio in virtù di questa sua specifica azione immunomodulante che il PPI si è dimostrato un trattamento promettente, in particolare nei casi di FIP non effusiva. Uno studio pilota⁴⁴ e un successivo studio di campo condotto su un numero più elevato di gatti con FIP⁴⁵ hanno confermato questo potenziale. Nello studio pilota condotto da Legendre et al. nel 2009⁴⁴ su 3 gatti con FIP non effusiva, due dei 3 gatti erano ancora vivi e in buona salute a due anni dalla diagnosi (solo in un caso confermata mediante istopatologia) e sotto trattamento con PPI per tutto il periodo di studio, mentre il terzo gatto è sopravvissuto per 14 mesi, ma era stato trattato con PPI solo per 4,5 mesi. Un secondo studio di campo condotto nel 2017 dallo stesso gruppo di ricerca⁴⁵ ha voluto valutare se il trattamento con un immunostimolante come il PPI poteva aumentare la sopravvivenza di gatti con FIP secca. Sono quindi stati trattati con PPI 60 gatti con diagnosi presuntiva di FIP non effusiva formulata in base a specifici criteri di inclusione da medici veterinari di base e/o specialisti. Dei 60 gatti trattati, 8 (pari al 13,33%) sono sopravvissuti oltre 200 giorni e 4 (pari al 6,67%) oltre 300 giorni. Un rilievo interessante emerso da questo studio è che i gatti trattati con un'associazione PPI-corticosteroidi hanno mostrato un tempo di sopravvivenza medio nettamente più breve rispetto a quello dei gatti trattati con il solo PPI (47,5 giorni contro 201 giorni). Questi dati suggeriscono che il trattamento simultaneo con corticosteroidi e PPI potrebbe avere un effetto avverso, compromettendo di fatto la sopravvivenza e la prognosi dei gatti affetti da FIP.

Nel 2022 Cerna et al.⁴³ hanno condotto un ulteriore studio, questa volta retrospettivo, sull'uso del PPI analizzando le cartelle cliniche di gatti affetti da FIP e trattati con somministrazione orale di PPI per un periodo superiore a 365 giorni. Delle iniziali 174 cartelle cliniche esaminate, ne sono state selezionate 103 perché rispondenti ai criteri di selezione stabiliti (presenza di segni clinici e dati di patologia clinica adeguati), e da queste la FIP è stata confermata in 29 gatti tramite immunostochimica o RT-PCR. La maggior parte dei gatti (25/29, pari all'86,21%) presentava una FIP non effusiva, mentre solo una minoranza (4/29, pari al 13,79%) aveva una FIP effusiva. Il tempo medio di sopravvivenza è risultato di 2.927 giorni (circa 8 anni); inoltre, al momento della raccolta dei dati il 55% dei gatti (16/29) era ancora vivo, mentre il 45% (13/29) era deceduto. È stato inoltre rilevato che un basso valore ematocrito e un basso rapporto albumine/globuline, persistenti nonostante il trattamento, rappresentavano un indice prognostico negativo. Gli autori hanno quindi concluso che

il PPI può risultare utile nel trattamento della FIP, ma sono necessarie ulteriori ricerche per stabilirne i migliori protocolli di utilizzo.

Il dosaggio di PPI risultato più promettente dai diversi studi⁴³⁻⁴⁵ è stato di 3 mg/kg *per os* tre volte alla settimana, con a volte una riduzione a 3 mg/kg *per os* 1-2 volte alla settimana come dosaggio di mantenimento a circa un anno dalla diagnosi.

Dai risultati degli studi finora condotti, il trattamento con PPI sembra essere promettente per i gatti con FIP in forma secca, anche se, come commentano gli esperti, sono necessari ulteriori studi controllati per verificarne il reale beneficio. A questo dato non conclusivo si aggiunge in Italia il limite della già ricordata mancanza di autorizzazione al suo commercio in Europa.

In conclusione, le terapie storicamente impiegate per la FIP si sono limitate ad approcci palliativi ed empirici che, pur offrendo un sollievo temporaneo, non sono mai stati in grado di garantire una reale efficacia curativa. Sebbene alcuni approcci terapeutici abbiano offerto un temporaneo miglioramento della qualità di vita o un modesto prolungamento della sopravvivenza, la mancanza di una terapia antivirale efficace ha reso la FIP una malattia quasi sempre fatale e la sua gestione una sfida complessa. Ma tutto è forse destinato a cambiare radicalmente con l'avvento di un nuovo capitolo terapeutico.

Grazie ai nuovi farmaci antivirali, come soprattutto gli analoghi nucleotidici (es., remdesivir) e nucleosidici (es., GS-441524), oggi la FIP è considerata curabile, con tassi di sopravvivenza a lungo termine estremamente elevati (77-96%).

GLI APPROCCI TERAPEUTICI DEL PRESENTE

L'era dei trattamenti palliativi e sintomatici per la FIP ha subito una svolta con l'avvento di molecole antivirali altamente efficaci, che hanno rivoluzionato il panorama terapeutico e che hanno trasformato una malattia storicamente considerata fatale in una condizione potenzialmente curabile. Questo salto di qualità, tuttavia, impone un'attenta riflessione sull'uso appropriato di tali terapie, che devono essere impiegate con rigore scientifico e nel rispetto delle normative vigenti per massimizzarne l'efficacia e prevenire l'insorgenza di fenomeni di resistenza e/o di recidive.

Come già accennato, negli ultimi anni la ricerca ha fatto passi da gigante nel trattamento della FIP studiando nuovi farmaci appartenenti in particolare a diverse classi di antivirali: gli analoghi nucleotidici (cui appartiene il remdesivir, recentemente autorizzato anche in Italia per l'uso in gatti con FIP), gli analoghi nucleosidici (ai qua-

li appartengono l'oggi famoso GS-441524, metabolita del remdesivir, e il molnupiravir, noto per il trattamento del COVID-19) e gli inibitori della proteasi virale (ai quali appartiene il GC376).

Gli **analoghi nucleotidici** sono una classe di farmaci antivirali che bloccano la replicazione dei virus sfruttando le stesse vie metaboliche del virus stesso per sabotarne e arrestarne la proliferazione. A questa classe appartiene il **remdesivir**, farmaco antivirale ad ampio spettro diventato noto a livello globale per il suo utilizzo in medicina umana nel trattamento del COVID-19 durante la recente pandemia. Tale farmaco è di fatto un "profarmaco" (*prodrug*): una volta all'interno dell'organismo viene infatti metabolizzato nella sua forma attiva, il **GS-441524**, analogo nucleosidico che ha mostrato una straordinaria efficacia nei confronti del coronavirus felino, e dal 2018 studi sempre più convincenti ne hanno supportato l'utilizzo nella cura della FIP^{7,46-48}. Gli **analoghi nucleosidici**, come il GS-441524, sono una classe di piccole molecole antivirali che hanno come bersaglio la RNA polimerasi RNA-dipendente virale (RdRp): incorporandosi nelle catene di RNA virale nascenti, ne interrompono la sintesi, bloccando così la replicazione virale. A questa classe appartiene anche il **molnupiravir**, altro farmaco antivirale ma a somministrazione orale, che ha guadagnato anch'esso notorietà per il suo utilizzo nel trattamento del COVID-19 in medicina umana.

Per finire, a differenza dei farmaci precedenti, che sono analoghi nucleotidici/nucleosidici, un altro farmaco promettente è il **GC376** appartenente alla classe degli **inibitori della proteasi**, enzima necessario durante la replicazione virale per tagliare la lunga catena proteica che si è formata in tanti piccoli frammenti proteici, essenziali per assemblare nuove particelle virali.

Ma cosa sappiamo del funzionamento e della reale efficacia di questi farmaci nella terapia della FIP? Facciamo un po' di chiarezza.

Remdesivir

Il remdesivir (anche noto come GS-5734) è un analogo nucleotidico con un ampio spettro di attività contro i virus a RNA, originariamente sviluppato per trattare nell'uomo il virus dell'epatite C e il virus Ebola, e più recentemente utilizzato contro il SARS-CoV-2 durante la pandemia di COVID-19. Come anticipato, è un profarmaco che, una volta all'interno delle cellule, produce metaboliti attivi dei quali il principale è il GS-441524, che ha mostrato una straordinaria efficacia nella cura della FIP (*vedi oltre*); a differenza di quest'ultimo, però, il remdesivir pare avere una bassa biodisponibilità orale, tanto che nei pazienti umani viene somministrato per via endovenosa (EV)^{49,50}.

Dal 2019 il remdesivir è stato oggetto di valutazioni come

possibile opzione terapeutica per la FIP nel gatto. Inizialmente, la sua sicurezza e la sua efficacia non risultavano ancora supportate da evidenze pubblicate e sottoposte a revisione paritaria; tuttavia, alcuni report preliminari riportavano esiti clinici favorevoli, seppur su un numero limitato di soggetti. Negli anni successivi, studi ulteriori hanno prodotto risultati incoraggianti, che hanno contribuito a consolidarne il potenziale impiego terapeutico. E in modo particolare nel 2023 sono stati condotti diversi studi che hanno fatto chiarezza sulle potenzialità del remdesivir nel trattamento della FIP da solo o in associazione con il GS-441524.

Lo studio retrospettivo di Green et al. del 2023⁵¹, condotto tra agosto 2021 e luglio 2022 presso un ospedale veterinario universitario nel Regno Unito, ha valutato 32 gatti, 25 con FIP effusiva e 7 con FIP non effusiva, trattati con remdesivir per via endovenosa (EV) o sottocutanea (SC) da solo (6 gatti) o in combinazione con GS-441524 per via orale (PO, 24 gatti); 2 gatti sono stati trattati solo con GS-441524 PO. Quattro dei 6 gatti trattati esclusivamente con remdesivir sono deceduti (3/4 entro due giorni dall'inizio del trattamento), mentre solo uno dei 24 gatti sottoposti a trattamento combinato è deceduto. Dei due gatti trattati solo con GS-441524, uno era marcatamente azotemico alla presentazione ed è morto due giorni dopo, mentre l'altro ha completato il ciclo terapeutico di 84 giorni. I risultati di questo studio hanno evidenziato un'ottima risposta alla terapia: un miglioramento clinico è stato infatti documentato nell'87,5% dei casi (28/32 gatti) in un tempo mediano di soli 2 giorni. Alla fine del ciclo di trattamento di 12 settimane, (84 giorni), l'81,3% dei gatti (26/32) era vivo e in remissione clinica e biochimica. Analogo successo si è avuto anche in gatti con forme gravi di FIP: il 67% dei gatti con coinvolgimento oculare (4/6) e l'80% di quelli con coinvolgimento neurologico (4/5) è guarito.

Quasi contemporaneamente un altro studio retrospettivo di Coggins et al.⁵², condotto tra maggio 2021 e maggio 2022 questa volta in Australia, ha esaminato 28 gatti di proprietà affetti da FIP e trattati con remdesivir EV o SC da solo (15 gatti) o seguito da GS-441524 PO (13 gatti) anche questa volta per almeno 84 giorni. L'86% dei gatti (24/28) è sopravvissuto fino alla fine dello studio (6 mesi), mentre 3 gatti sono morti entro le prime 48 ore: escludendo questi due gatti morti precocemente, il tasso di sopravvivenza è stato molto elevato (96%, pari a 24/25 animali). Tre gatti hanno avuto una recidiva di FIP, ma sono entrati in remissione dopo un secondo trattamento con dosaggi più elevati di remdesivir (15-20 mg/kg contro i 10-15 mg/kg iniziali). Le reazioni avverse sono state occasionali con il remdesivir iniettabile e si sono limitate a fastidio nel sito di inoculo e irritazione cutanea, mentre il GS-441524 per via orale è stato ben tollerato.

Gli autori hanno quindi concluso che la somministrazione parenterale di remdesivir e quella orale di GS-441524 sono trattamenti efficaci e ben tollerati per la FIP e hanno sottolineato la necessità di aumentare i dosaggi in caso di recidive; inoltre, il passaggio alla formulazione orale di GS-441524 è stata un'opzione utile in caso di reazioni avverse alle iniezioni di remdesivir.

Sempre nel 2023 è stato pubblicato da Cosaro et al.⁵³ un ulteriore studio indirizzato al confronto tra i due prodotti. Si tratta questa volta di uno studio prospettico in doppio cieco di non inferiorità^a condotto in California su 18 gatti con FIP effusiva. I gatti sono stati assegnati in modo casuale a due gruppi di trattamento: uno con GS-442514 per via orale e l'altro con remdesivir anch'esso per via orale (a differenza dei due studi precedentemente descritti dove la somministrazione era parenterale). Tre gatti sono morti nelle prime 48 ore di trattamento, mentre altri sono morti durante il trattamento durato 12 settimane (84 giorni). Il 55% (5/9 gatti) dei gatti trattati con GS-441524 e il 77% (7/9) di quelli trattati con remdesivir sono sopravvissuti, senza alcuna differenza nel tasso di sopravvivenza: il remdesivir ha quindi soddisfatto i criteri di non inferiorità (differenza nella sopravvivenza del 22%), raggiungendo così l'obiettivo principale di quello studio che era dimostrare che il remdesivir somministrato per via orale (25-30 mg/kg) non ha un'azione inferiore nel raggiungere la remissione clinica rispetto a quella del GS-441524 orale (12,5-15 mg/kg). Entrambe le molecole hanno dimostrato un'efficacia molto alta: escludendo le morti precoci, l'83% (5/6) dei gatti trattati con GS-441524 e il 77% (7/9) di quelli trattati con remdesivir sono sopravvissuti. Il remdesivir orale è stato però associato a maggiori effetti collaterali rispetto al GS-441524 orale, imponendo in due casi la sospensione del trattamento; al contrario, il GS-441524 orale è stato ben tollerato senza effetti avversi significativi. I risultati di questo studio suggeriscono nel complesso che sia il GS-441524 sia il remdesivir somministrati per via orale sono farmaci antivirali sicuri ed efficaci per il trattamento della FIP effusiva. È comunque necessaria un'ulteriore ottimizzazione del trattamento delle prime 48 ore.

Nota bene: il remdesivir di cui si parla nel presente articolo e utilizzato nei diversi studi citati non è il farmaco ad uso umano (Veklury®) autorizzato in Italia da giugno 2025 esclusivamente per un suo uso per via EV.

^aUno studio di non inferiorità ha lo scopo di dimostrare che un nuovo trattamento è altrettanto efficace (cioè, non significativamente peggiore) dello standard di cura già in uso, entro un "margine di non inferiorità" clinicamente accettabile: in questo caso il nuovo trattamento analizzato era quello con il remdesivir orale, il cui effetto è stato comparato con quello del trattamento standard a base di GS-441524 orale

Ancora, nel 2023 Taylor et al.⁵⁴ hanno esaminato il trattamento di un numero ben più elevato di gatti con FIP (307) con entrambe le molecole. Il loro studio retrospettivo e multicentrico è stato svolto nel Regno Unito tra il 2020 e il 2022 e ha raccolto dati da 307 gatti di tutte le età e con varie forme cliniche di FIP, soprattutto effusiva (49,5%), non effusiva, neurologica e oculare, tutte confermate o comunque molto probabili, trattate con preparati veterinari di remdesivir e GS-441524 ottenuti legalmente. Sono stati utilizzati tre protocolli terapeutici: remdesivir da solo (33,9%), remdesivir seguito da GS-441524 (55,7%) e GS-441524 da solo (10,4%). I dati sono stati raccolti attraverso un questionario elettronico compilato dai veterinari curanti. L'89% dei gatti ha raggiunto la remissione clinica e il 74% è stato considerato in remissione clinica a lungo termine dopo la fine del trattamento; la risposta clinica è stata rapida, con un miglioramento dei segni clinici entro i primi 3-5 giorni per la maggior parte dei gatti. Purtroppo, però, sono state osservate recidive di malattia nel 16% dei gatti, con un'incidenza significativamente più elevata nelle forme neurologiche (23%) e oculari (27%); tuttavia, la maggior parte di questi gatti ha risposto positivamente a un secondo ciclo di trattamento.

In conclusione, diversi studi indicano che il remdesivir, da solo o in combinazione con GS-441524, rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento della FIP, in particolare se somministrato precocemente e a dosaggi adeguati. Sebbene inizialmente impiegato in modo sperimentale, le evidenze raccolte negli ultimi anni supportano il suo impiego clinico, contribuendo in modo significativo al miglioramento della prognosi nei gatti affetti da FIP.

È di **giugno 2025** la notizia che **il remdesivir è stato autorizzato anche in Italia** per l'uso in deroga esclusivamente **in gatti con FIP**, anticipando così il via libera che l'Unione Europea ha fissato per l'8 agosto 2026 (Regolamento UE 2024/1973). L'approvvigionamento del remdesivir (nome commerciale Veklury) può ora avvenire presso i grossisti o le farmacie veterinarie, secondo quanto previsto dall'art. 23 del Decreto legislativo 7 dicembre 2023, n. 218 (relativo alla vendita al dettaglio e alla vendita diretta di medicinali veterinari)^{55,56}.

GS-441524

Nonostante la dimostrazione dell'efficacia del GS-441524 risalga a un anno prima (2018) di quella del remdesivir come possibile opzione terapeutica per la FIP (2019), sino a poco tempo fa il problema principale della terapia con questa molecola era la mancanza di prodotti veterinari ufficialmente registrati. Ma la pandemia di COVID-19 ha permesso ai medici veterinari di alcune parti del mondo (come Regno Unito, Australia e Nuova Zelanda) di ottenere versioni legali di GS-441524, che

Il GS-441524, metabolita attivo del remdesivir somministrabile per via sottocutanea e anche orale, si è dimostrato da subito una molecola molto promettente per il trattamento della FIP e ha ottenuto di recente l'autorizzazione all'uso veterinario in diversi paesi.

dal giugno 2024 risultano disponibili negli USA. Da **ottobre 2025**, finalmente, **preparazioni magistrali a base di GS-441524** possono essere **prescritte "in deroga" anche in Italia**, tramite ricetta elettronica veterinaria (REV) esclusivamente per il trattamento della FIP e dispensate in conformità all'articolo 23 del Decreto legislativo 7 dicembre 2023 n. 218 (*vedi oltre*).

Il GS-441524 è un analogo nucleosidico (nello specifico analogo dell'adenosina) che in chimica farmaceutica rientra nella classe degli antivirali a piccola molecola (*small molecule antivirals*): è il metabolita attivo (il cosiddetto "*parent nucleoside*") del profarmaco farmacologicamente inattivo (o comunque meno attivo) remdesivir. Quando il remdesivir viene somministrato (nell'uomo solitamente per via EV), viene rapidamente idrolizzato e metabolizzato nel sangue e nelle cellule, rilasciando GS-441524, che viene ulteriormente attivato (fosforilato) all'interno delle cellule diventando un nucleoside trifosfato (*Nucleoside Triphosphate*, NTP). Questo agisce da competitor degli NTP dei virus a RNA (come il virus della FIP) mimando l'adenosina trifosfato (ATP): l'enzima RNA-polimerasi RNA-dipendente del virus incorpora erroneamente questo NTP nella catena di RNA che si sta formando, interrompendo così prematuramente la replicazione del virus (effetto definito "terminazione di catena"): il virus non può quindi più produrre nuovi virioni infettanti, e questo blocca di conseguenza la progressione della malattia. Tale metabolita ha mostrato una spiccata attività antivirale *in vitro* e *in vivo* soprattutto contro il SARS-CoV-2 (agente eziologico del COVID-19), il virus Marburg e, appunto, il virus della peritonite infettiva felina (FIPV)^{48,57}. Ma l'azienda produttrice americana Gilead Sciences, una delle più grandi aziende biofarmaceutiche al mondo specializzata in antivirali, ha rifiutato di concedere la licenza per l'uso veterinario di questa promettente molecola, con il fiorire di un fruttuoso mercato nero con conseguenze molto pericolose (*vedi oltre*). Diversi studi sperimentali hanno dimostrato che il GS-441524 non è tossico per le cellule feline neanche ad alte concentrazioni ed è in grado di inibire la replicazione di FIPV sia in tessuto-culture sia in macrofagi felini naturalmente infetti^{47,54}.

Lo studio di Pedersen et al. del 2019⁴⁷ è stato il primo a studiare sicurezza ed efficacia del GS-441524 in gatti con diverse forme di FIP. Un gruppo di 31 gatti (26 con forma effusiva di FIP e 5 con forma secca) è stato trattato

con un dosaggio iniziale di GS-441524 di 2 mg/kg SC ogni 24 ore per almeno 12 settimane, aumentato, quando necessario, a 4 mg/kg SC ogni 24 ore. Dei 31 gatti trattati, 5 con quadro clinico grave sono deceduti o sono stati soppressi, mentre i 26 rimanenti hanno completato le 12 settimane o più di trattamento previste: di questi, 18 stavano bene dopo un solo ciclo di trattamento, mentre 8, dopo un periodo variabile da 3 a 84 giorni, hanno avuto una ricidiva (6 non neurologica e 2 neurologica). Di questi gatti, 5 (dei quali uno con forma neurologica) sono stati trattati una seconda volta con il GS-441524 al dosaggio più alto e hanno risposto tutti bene, tanto da essere sani al momento della pubblicazione. Tuttavia, uno dei 3 gatti ri-trattati al dosaggio inferiore originale ha avuto una ricaduta con malattia neurologica ed è stato soppresso, mentre gli altri due gatti hanno risposto favorevolmente ma hanno avuto una seconda ricaduta, che ha portato a un terzo trattamento al dosaggio più elevato. Alla fine dello studio, quindi, i sopravvissuti a lungo termine sono stati 25. Il trattamento della FIP con GS-441524, alla dose di 4 mg/kg SC ogni 24 ore per almeno 12 settimane, si era quindi dimostrato sicuro ed efficace.

Il GS-441524 è somministrabile anche per via orale (PO). Il primo caso clinico di trattamento orale di un gatto con FIP è stato pubblicato da Addie et al. nel 2020³³. Il gatto, un Norvegese delle Foreste di 2 anni con uveite da FIP non effusiva, è stato trattato con successo con il GS-441524, insieme all'interferone omega ricombinante felino, per 50 giorni alla dose di 8 mg/kg/24 ore in dosi frazionate, quindi il doppio del dosaggio normale, nel tentativo di assicurare la penetrazione della molecola nel bulbo oculare. Nel giro di poche settimane, il gatto ha mostrato un buon incremento ponderale e un miglioramento dei segni oculari e dei parametri ematologici e biochimici. Successivamente, la pubblicazione di una serie di casi clinici ha fornito ulteriori conferme: il trattamento con GS-441524 a dosaggi più elevati (5-10 mg/kg SC ogni 24 ore) mantenuto per almeno 84 giorni ha dimostrato di poter trattare con successo anche le forme di FIP con manifestazioni neurologiche e oculari⁵⁸.

L'assenza prolungata di prodotti antivirali legalmente autorizzati per il trattamento della FIP ha portato al fiorire online di un imponente mercato nero con importazioni illegali soprattutto del GS-441524, la molecola più attiva, con conseguente suo utilizzo senza la necessaria supervisione veterinaria.

Il mercato nero

Fino a poco tempo fa, senza la disponibilità di un trattamento efficace tutti i gatti affetti da FIP morivano o dovevano essere soppressi. Precedenti studi clinici con-

trollati eseguiti con alcuni composti antivirali ne avevano dimostrato un'efficacia limitata, come nel caso dell'interferone omega ricombinante felino²⁹; in altri casi si erano rivelati troppo tossici per i gatti, come nel caso della ribavirina^{35,59}. Nel giro di breve tempo, a fronte dell'efficacia innegabile del remdesivir e del suo metabolita attivo, il GS-441524, che hanno permesso di ridefinire la FIP come una "malattia curabile", la mancanza di autorizzazioni specifiche per il loro impiego in numerosi paesi, Italia inclusa, ha innescato quasi immediatamente la proliferazione di un vasto mercato illegale soprattutto del GS-441524, la molecola più attiva⁶⁰. L'azienda Gilead Sciences detiene il brevetto per il GS-441524 e non ne ha autorizzato l'uso veterinario: in passato, quindi, veterinari e proprietari di gatti hanno fatto ricorso a fonti di GS-441524 illegali, provenienti dal mercato nero. In molti paesi ancora oggi non esiste una terapia efficace e ufficialmente autorizzata per la FIP: di conseguenza, diversi proprietari di gatti malati, così come molte persone che si prendono cura delle colonie feline spesso colpite da FIP, hanno iniziato a importare illegalmente e usare composti non approvati, spesso senza il controllo di un medico veterinario. Esistono ormai diversi grandi gruppi sui social network (il più famoso si chiama "FIP Warriors") che aiutano i proprietari di gatti a procurarsi farmaci GS-441524-like, a pianificare un protocollo terapeutico per curare i propri gatti con sospetta FIP e a iniettare sottocute i composti per un periodo di 12 settimane o più. Per un proprietario le iniezioni SC per un periodo così prolungato sono difficili da eseguire e possono essere molto dolorose per i gatti a causa del basso pH di queste preparazioni non autorizzate e non controllate; non è inoltre da sottovalutare l'eventuale sviluppo di sarcomi al sito di inoculo (FISS), che vedono come fattore di rischio inoculazioni ripetute nello stesso punto. Per questo motivo, poter disporre di preparazioni legalizzate ad uso orale avrebbe fatto la differenza⁶⁰⁻⁶².

Anche in Italia questo fenomeno ha portato rapidamente alla fioritura di un mercato nero completamente fuori controllo. Per questo motivo, diversi enti e associazioni hanno raccomandato ai medici veterinari di consultare attentamente la normativa e la legislazione vigenti prima di somministrare qualsiasi agente antivirale non autorizzato, al fine di evitare sanzioni severe. Ma da fine ottobre 2025 la situazione ha iniziato finalmente a muoversi nella giusta direzione (*vedi oltre*).

Diverse aziende, localizzate prevalentemente in Cina, hanno sviluppato formulazioni di GS-441524 e le hanno introdotte nel mercato globale come prodotti simil-farmaceutici, commercializzandoli e illegalmente sotto la denominazione di "integratori alimentari per il trattamento della FIP". Tali composti non hanno mai ottenuto lo status di "generalmente riconosciuto come si-

Tabella 1 - Paesi che, al momento della stesura del presente articolo (novembre 2025), hanno accesso (i primi a partire dal 2021) ai composti a base di analoghi nucleosidici come il GS-441524, spesso come preparazioni estemporanee e/o galeniche.

Paese UE / Europa	Paese extra-UE
Cipro*	Australia ¹
Finlandia	Canada
Francia	Dubai
Germania	Giappone
Irlanda	Hong Kong
Italia**	India
Norvegia	Nuova Zelanda
Portogallo	Singapore
Regno Unito ¹	Stati Uniti ¹
Repubblica Ceca	Sudafrica
Svezia	
Svizzera	

*Autorizzazione temporanea eccezionale nel 2023 da parte dell'UE a causa di un grave focolaio di FIP

**Autorizzazione rilasciata dal Ministero della Salute in data 23 ottobre 2025 per preparazioni galeniche ad uso orale

¹I veterinari di questi paesi possono avere accesso anche all'EIDD-1931, il profarmaco del molnupiravir (MPV); in Europa il suo uso è illegale

(da Taylor S. et al. (2025): An update on the treatment of feline infectious peritonitis (July 2025). icatcare.org)

curo” (*Generally Recognized As Safe*, GRAS), utilizzato soprattutto dalla FDA americana per sottolineare la sicurezza presunta di un ingrediente o di un integratore (non di un farmaco che necessita di un processo di approvazione molto più rigoroso), e il loro impiego in medicina veterinaria è rimasto a lungo non autorizzato. Ciononostante, migliaia di proprietari hanno trattato i gatti affetti da FIP acquistando queste versioni di GS-441524 tramite risorse online o gruppi di acquisto su Facebook, senza le dovute garanzie ufficiali in merito a bioattività, sicurezza, tossicità e alla reale identità dei composti presenti in queste formulazioni, non essendo queste approvate né dall'EMA in Europa né dall'USDA negli Stati Uniti. I dati aneddotici, tuttavia, hanno confermato che a partire dal 2020 migliaia di gatti in tutto il mondo sono stati curati con successo grazie a questi antivirali.

A partire dal 2021, in alcuni paesi il remdesivir e il GS-441524 hanno ottenuto la legalizzazione e la registrazione per l'uso veterinario. Il remdesivir (autorizzato per il COVID-19) è stato legalmente utilizzato (ad esempio, nell'ambito della cascata veterinaria o dell'uso compassionevole), e oggi è possibile acquistare anche il GS-441524 presso le farmacie che allestiscono preparazioni galeniche, presenti in molti paesi, ed è legalmente disponibile attraverso “canali” veterinari in Australia, Canada, Paesi Bassi, Regno Unito e Stati Uniti come trattamento galenico. BOVA, un'azienda con sede nel Regno Unito che

Da ottobre 2025 l'uso del GS-441524 per il trattamento della FIP è autorizzato anche in Italia sotto forma di preparazioni galeniche magistrali ad uso orale.

fornisce prodotti farmaceutici veterinari, lo distribuisce in questa forma. Altri Paesi hanno poi progressivamente seguito la stessa strada, e tra gli ultimi gli Stati Uniti che hanno legalizzato il GS-441524 nel giugno 2024. Ed è notizia dell'ultim'ora (23 ottobre 2025) che anche il Ministero della Salute italiano, con una circolare dedicata, ha autorizzato il metabolita attivo GS-441524 per il trattamento della FIP del gatto per formulare preparazioni galeniche magistrali ad uso orale (Tabella 1).

La legalizzazione ha portato diversi vantaggi, quali la possibilità di trattare i gatti con FIP usando il GS-441524 prescritto dal veterinario. Inoltre, il prodotto autorizzato dovrebbe garantire sicurezza nel contenuto e purezza nota, essendo analizzato secondo un metodo convalidato e conforme alle specifiche. Nei paesi e nelle farmacie che vendono i composti prodotti da BOVA (UK o AUS), la garanzia di qualità è assicurata da rigorose analisi fisico-chimiche eseguite su ogni lotto, con conseguente emissione di un Certificato di Analisi (CoA).

Il crescente utilizzo del GS-441524 sul campo ha migliorato notevolmente la prognosi della FIP e ridotto il tasso di letalità della malattia; parallelamente sono cresciute le preoccupazioni circa l'emergere di mutanti virali resistenti ai farmaci, la distribuzione subottimale della molecola in alcuni siti organici (ad esempio, il cervello) e i potenziali effetti avversi di questi trattamenti^{62,63}.

Gli studi sul GS-441524

Dal 2021 si sono quindi susseguiti molti studi indipendenti che hanno portato alla pubblicazione di diversi articoli che hanno valutato i numerosi aspetti relativi alla terapia. A ottobre 2025 le pubblicazioni valutabili riportano informazioni su circa 2.500 pazienti felini trattati con analoghi nucleosidici^{4,33,47,58,60-66}.

Uno dei principali problemi emersi dall'analisi della letteratura, purtroppo ancora attuale, è l'impossibilità di valutare retrospettivamente in modo oggettivo le numerose centinaia di casi pubblicati, vista l'assenza di adeguati studi di fattibilità. La quasi totalità della letteratura disponibile riporta infatti l'applicazione di terapie basate su prodotti non registrati, ovvero sostanze prive dei controlli essenziali necessari a garantirne l'esatta composizione, la tipologia e la purezza del GS-441524 in essi contenuto⁷. La valutazione dei protocolli terapeutici e del dosaggio presumibilmente efficace era inevitabilmente ostacolata dall'incertezza sulla concentrazione esatta di principio attivo presente nei prodotti acquistati online. A titolo di esempio, un'analisi indipendente di Krentz

et al. del 2021, condotta per valutare l'efficacia e la tossicità di un farmaco multicomponente non regolamentato somministrato per via orale a 18 gatti con FIP spontanea, mediante spettrometria di massa e risonanza magnetica nucleare ha identificato il GS-441524 come componente attivo rivelando però che questo era contenuto in una concentrazione più del doppio rispetto a quella dichiarata dal produttore⁶⁰.

Sono due i lavori retrospettivi recenti che hanno valutato gatti trattati con antivirali orali. Il primo è lo studio di Jones et al. del 2021⁶¹ che ha coinvolto 393 proprietari (la maggior parte statunitensi) che avevano trattato i loro gatti per almeno 12 settimane con prodotti GS-441524-like acquistati tramite gruppi di supporto e distribuzione sui social media. Al momento del sondaggio, il 96,7% dei gatti era ancora vivo; di questi, il 54,0% era considerato guarito, mentre il 43,3% si trovava ancora nella fase di monitoraggio delle 12 settimane di trattamento. L'88,2% dei proprietari ha riferito un miglioramento clinico entro una settimana dall'inizio della terapia. Si è verificata una ricaduta clinica nel 12,7% dei casi, e il 3,3% dei gatti (13 gatti) è deceduto nonostante la terapia. Le complicanze riportate, prevalentemente legate alla somministrazione sottocutanea eseguita dai proprietari (solo l'8,7% dei proprietari si era rivolto al veterinario per la somministrazione), hanno incluso dolore, vocalizzazioni e lesioni al sito di inoculo, presumibilmente dovute al basso pH delle preparazioni non controllate. Analizzando i composti utilizzati, gli autori hanno rilevato che i preparati non regolamentati avevano concentrazioni spesso errate, inclusi casi in cui la dose era più del doppio di quanto dichiarato.

Il secondo è lo studio di Yin et al. sempre del 2021⁶⁷ condotto in Cina che invece ha valutato le caratteristiche cliniche, di laboratorio e il trattamento di 127 gatti con sospetta FIP. In questo caso, solo 24 gatti sono stati trattati con il GS-441524 e 6 con il GC376 (che verrà trattato in seguito), senza peraltro specificare la via di somministrazione utilizzata, e ben 29 sono clinicamente guariti, mentre un solo gatto ha manifestato una recidiva. I risultati ottenuti da questi due studi sono sovrapponibili a quelli pubblicati nello studio di Taylor et al. del 2023⁵⁴ che ha valutato retrospettivamente 307 gatti trattati con diverse formulazioni prescritte da veterinari provenienti da fonti legali e regolate e con concentrazioni note di principi attivi (a differenza della maggior parte degli studi precedenti che avevano utilizzato prodotti non regolamentati e con concentrazioni di prodotto non

sempre certe), contenenti remdesivir (iniettabile SC) oppure GS-441524 (comprese orali). I dati dei gatti sono stati ricavati da servizi di consulenza via e-mail, contatti commerciali relativi ai prodotti e pubblicizzazione dello studio. Il tipo clinico predominante di FIP è risultato essere quello effusivo addominale (49,5%) seguito dalle forme neurologiche (14,3%), addominali (11,4%), toraciche pleuriche e/o pericardiche (8,8%) e oculari (7,5%). Sono stati utilizzati tre protocolli di trattamento: remdesivir seguito da GS-441524 (55,7%), remdesivir da solo (33,9%) e GS-441524 da solo (10,4%). Le durate mediane del trattamento iniziale e del follow-up sono state rispettivamente di 84 giorni e 248 giorni. Al termine delle valutazioni, l'88,6% dei gatti era vivo alla fine del trattamento e l'84,4% era vivo al momento del follow-up finale, con una mediana di 180 giorni. Dei 307 gatti, 33 (10,8%) hanno avuto una recidiva, e di questi 15 (45,5%) durante il trattamento e 18 (54,5%) alla fine di questo. L'effetto collaterale clinico più frequente è stato un dolore al sito di inoculo, riscontrato in quasi la metà (47,8%) dei gatti trattati SC con remdesivir.

Infine, molto interessante è la recente revisione sistematica di Gokalsin et al (2025) degli studi relativi all'efficacia del GS-441524 pubblicati nel periodo 2018-2024⁶². In questa review è stata valutata l'efficacia del GS-441524 (da solo o in combinazione con altri antivirali/immunomodulatori) sulla sopravvivenza e la remissione dei gatti affetti da FIP, stratificando i risultati in base alla forma di FIP (effusiva, non effusiva, mista), alla presenza di segni clinici gravi (ad esempio, coinvolgimento neurologico o oculare) e alla via di somministrazione utilizzata.

Questa revisione sistematica è stata eseguita seguendo le linee guida 2020 PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) basate sull'evidenza scientifica, prendendo in considerazione gli articoli disponibili su PubMed, ScienceDirect e Google Scholar pubblicati dal 2018 alla fine del 2024. Seguendo questi criteri, sono stati inclusi nella rassegna solo 11 studi tra *case reports* e *case series*^{19,47,51-53,58,60,65,68-70}, a dimostrazione della difficoltà ad utilizzare studi retrospettivi basati sull'utilizzo dei farmaci da parte principalmente dei proprietari: in totale sono stati quindi presi in considerazione 650 casi di FIP trattati con GS-441524 da solo o in combinazione con altri principi attivi. Tra questi, 524 casi (80,6%) hanno raggiunto la remissione con il ciclo di trattamento iniziale con GS-441524, e altri 26 (4,0%) hanno ottenuto la remissione dopo aver avuto una recidiva ed essere stati sottoposti a un secondo trattamento con GS-441524. Pertanto, il tasso di successo complessivo del trattamento (remissione + remissione dopo ricaduta) è risultato dell'84,6% (550/650 casi). Al contrario, un totale insuccesso si è avuto nel 15,4% dei casi: di questi, 72 gatti (11,1%) sono morti senza mai raggiunge-

Analizzando gli studi pubblicati dal 2018 al 2024, il tasso di successo complessivo del trattamento con remdesivir e/o GS-441524 è risultato mediamente dell'84,6%.

re una remissione e 2 gatti (0,3%) sono morti dopo un iniziale miglioramento seguito da una ricaduta; altri 26 (4%) hanno avuto una ricaduta e sono passati a un antivirale alternativo (molnupiravir): questi casi sono considerati fallimenti terapeutici del GS-441524 ai fini della valutazione della sua efficacia (anche se molti sono poi sopravvissuti grazie alla terapia sostitutiva).

Dei 650 casi analizzati, 169 (26,0%) presentavano quella che viene definita “FIP complicata”, cioè una FIP con segni clinici particolarmente gravi con coinvolgimento neurologico o oculare: nei gatti con segni neurologici e/o oculari, il tasso di successo complessivo è infatti risultato notevolmente inferiore (74,5% contro l'84,6% della popolazione totale). I gatti solo con complicanze oculari hanno però risposto nello stesso modo dei casi non complicati (90% circa di successo), quelli con FIP neurologica hanno avuto un tasso di successo nettamente inferiore (68% circa) e quelli con segni combinati neuro/oculari un tasso di successo ancora più basso (43% circa). Questi risultati riflettono la sfida del trattamento della FIP neurologica.

L'efficacia del trattamento è risultata significativamente diversa in base alla forma di FIP: tasso di successo dell'87,7% nelle forme non effusive, 84,6% nelle forme miste e 77,7% nelle forme effusive. La terapia combinata con altri farmaci ha mostrato un successo numericamente più alto, ma non è stata dimostrata una superiorità statistica rispetto alla monoterapia, verosimilmente a causa del basso numero di casi analizzati.

La certezza complessiva dell'evidenza per i risultati analizzati è stata valutata come “molto bassa” (*very low*) a causa della natura non controllata e osservazionale degli studi inclusi (assenza di trials randomizzati controllati).

Molnupiravir

Il molnupiravir (anche noto come EIDD-2801) è uno degli antivirali orali disponibili per l'uomo per il trattamento del COVID-19 negli adulti: è un profarmaco orale dell'analogo nucleosidico beta-D-N4-idrossicitidina che, nei coronavirus, aumenta le mutazioni di transizione dei nucleotidi (da guanina ad adenina e da citosina a uracile); nell'organismo viene metabolizzato nella forma attiva EIDD-1931 (NHC). Di questo farmaco si hanno meno conoscenze rispetto al GS-441524 e al remdesivir, ma, dato il suo forte potenziale nel trattare altre infezioni da coronavirus, i proprietari di gatti hanno cominciato a utilizzare questo farmaco (o il suo metabolita attivo EIDD-1931) non autorizzato, acquistandolo tramite internet come terapia per la FIP; tuttavia, l'uso del molnupiravir per il trattamento della FIP non è attualmente ben documentato nella letteratura scientifica. Malgrado questo, il molnupiravir non autorizzato viene utilizzato sia come terapia di prima linea in casi di sospetta FIP sia come terapia sostitutiva per trattare i gat-

ti che presentano segni clinici persistenti o ricadute dopo la terapia con il GS-441524 e/o il GC376 (*vedi oltre*). Oggi tale farmaco antivirale è diventato facilmente accessibile ai veterinari in alcuni paesi (ad esempio, Australia, India, Giappone, Sudafrica) tramite prescrizione medica e si stanno rapidamente raccogliendo informazioni sul suo uso per il trattamento della FIP (**Box 2**)^{63,64,70-73}.

L'uso del molnupiravir è iniziato durante una vasta epidemia di FIP iniziata a gennaio 2023 a Nicosia (capitale di Cipro) e quindi diffusasi su tutto il territorio dell'isola causando migliaia di morti⁷⁴. Per far fronte all'epidemia, nell'agosto di quell'anno il Ministero cipriota ha approvato l'uso delle scorte di farmaci anti-COVID-19 (e in particolare di molnupiravir) nei gatti affetti da FIP⁷⁴⁻⁷⁶. Per tale farmaco era però stata da poco ritirata l'autorizzazione in diversi paesi (in Europa per deci-

Box 2: La terapia con molnupiravir

Il molnupiravir è un altro analogo nucleosidico che funge da profarmaco: il suo metabolita attivo (beta-D-N4-idrossicitidina) inibisce la replicazione virale di molti coronavirus e per questo è stato utilizzato per il trattamento del COVID-19 nell'uomo, ma l'autorizzazione al suo uso è stata ritirata nel febbraio 2023. Nel gatto ha una potente attività contro il coronavirus della FIP: la remissione clinica si raggiunge mediamente nell'80% dei gatti trattati.

La **dose media** raccomandata è di 10-15 mg/kg ogni 12 ore, somministrata per via orale sotto forma di capsule o sospensione oleosa aromatizzata per agevolarne l'assunzione. La durata del trattamento è generalmente di 12 settimane, con possibili variazioni del dosaggio in relazione alla specifica forma di FIP (effusiva, non effusiva, neurologica o oculare) e alla risposta clinica dell'animale. Nei casi a coinvolgimento neurologico, o in presenza di mancata risposta al dosaggio iniziale, la posologia può essere aumentata fino a un massimo di 20 mg/kg due volte al giorno.

Alcuni lavori hanno confrontato questo farmaco con il GS-441524, dimostrando che sicurezza ed efficacia paiono essere sovrapponibili.

Alcuni ricercatori suggeriscono di ricorrere al molnupiravir come terapia di salvataggio per quei gatti che non rispondono al GS-441524b.

Uno studio di Cook et al. del 2022* ha rilevato che una singola dose di 10 mg/kg *per os* raggiunge livelli plasmatici superiori alla concentrazione efficace semi-massima (EC₅₀) stabilita per la FIP. Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche per stabilire il dosaggio, la frequenza e la durata ottimali della terapia con molnupiravir.

Effetti avversi

Molnupiravir sembra essere ben tollerato dai gatti, ma sono stati riportati alcuni effetti avversi gastrointestinali (ad esempio, ipersalivazione, nausea, vomito, riduzione dell'appetito), orecchie piegate, baffi rotti e leucopenia grave a dosaggi >23 mg/kg PO ogni 12 ore. L'uso di questo farmaco non è raccomandato nelle gatte in gravidanza o in allattamento. Inoltre, per gli effetti avversi dimostrati o sospettati nell'uomo, molti autori ne sconsigliano l'uso nel gatto.

*Cook et al. (2022): An optimized bioassay for screening combined anticoronaviral compounds for efficacy against feline infectious peritonitis virus with pharmacokinetic analyses of GS-441524, remdesivir, and molnupiravir in cats. *Viruses*, 14:2429.

Tabella 2 - Percentuali di successo ottenute su 650 gatti con FIP trattati con GS-441524 (da solo o in combinazione con altre molecole) e oggetto dell'analisi sistematica di 11 studi effettuati nel periodo 2018-2024. I dati sono suddivisi in base alle forme di FIP: a) forme classiche; b) forme complicate.

a) Forme classiche	N. casi (%)	Remissione iniziale	Remissione dopo ricaduta	Morte dopo ricaduta	Morte senza remissione	Successo totale
Effusiva (umida)	202 (31,1)	148 (73,3)	9 (4,5)	1 (0,5)	35 (17,3)	~77,7%
Non effusiva (secca)	187 (28,8)	154 (82,4)	10 (5,3)	1 (0,5)	10 (5,3)	~87,7%
Mista effusiva/non effusiva	162 (24,9)	134 (82,7)	3 (1,9)	0 (0)	24 (14,8)	~84,6%
TOTALE	551 (84,8)	524 (80,6)	26 (4,0)	2 (0,3)	69 (10,6)	83,3%
b) Forme complicate	N. casi (%)	Remissione iniziale	Remissione dopo ricaduta	Morte dopo ricaduta	Morte senza remissione	Successo totale
Solo oculare	106 (62,7)	66 (39,1)	7 (4,1)	2 (1,2)		~90%
Solo neurologica	48 (28,4)	42 (24,9)	1 (0,6)	0 (0)		~68%
Mista neurologica/oculare	7 (4,1)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0)		~43%
Renale	8 (4,7)	6 (3,6)	2 (1,2)	0		
TOTALE	169 (26,0)*	116 (68,6)**	11 (6,5)**	2 (1,2)**		~74,5%

*Percentuale sui casi totali (650): la percentuale totale è più elevata di quella attesa (15,2%) in quanto i casi non sono mutuamente esclusivi (un gatto può per esempio avere contemporaneamente una FIP mista e un coinvolgimento neurologico)

**Percentuale sulle forme complicate (169)

[da Gokasing E. et al. (2025): Efficacy of GS-441524 for feline infectious peritonitis: a systematic review (2018-2024). Pathogens, 14(7), 717]

sione dell'EMA) per mancata dimostrazione di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri dei pazienti con COVID-19, per il rischio di effetti mutageni e teratogeni e per la possibilità di favorire esso stesso la comparsa di nuove varianti del SARS-CoV-2^{63,77,78}. Di conseguenza, il suo utilizzo nel gatto deve essere sempre attentamente considerato e monitorato.

GC376

Il GC376 è stato uno dei primi antivirali studiati per la FIP. È un farmaco che appartiene alla classe degli inibitori della proteasi 3CL, anche nota come proteasi principale: agisce bloccando l'attività di questo enzima virale essenziale, impedendo così al coronavirus di replicarsi e di completare il suo ciclo vitale all'interno delle cellule del gatto⁷⁹.

Nel 2018 Pedersen et al. hanno condotto uno studio⁸⁰ che ha dato speranze per il trattamento della FIP. In 20 gatti con FIP trattati con 15 mg/kg di GC376 SC ogni 12 ore, dopo un apparente miglioramento delle condizioni di 19 gatti su 20 nelle prime 2 settimane di trattamento, si sono manifestate delle recidive che hanno richiesto un trattamento di 12 settimane; malgrado questo, però, 13 gatti non hanno più risposto al trattamento e 8 di questi hanno manifestato segni neurologici. I gatti che hanno risposto meglio erano soprattutto gattini, ma in alcuni di questi il GC376 ha causato arresto o ritardo della crescita dei denti permanenti. Lo studio ha concluso che il GC376 era un farmaco promettente che aveva salvato 7 gatti affetti da FIP, un risultato mai visto prima; tuttavia, i problemi di tossicità dentale e la ri-

dotta efficacia contro la forma neurologica/oculare hanno portato gli autori a concentrarsi su un'altra molecola promettente, il GS-441524, studiata l'anno successivo⁴⁷, rivelatasi più sicura e capace di penetrare meglio nel sistema nervoso centrale.

La farmacocinetica degli analoghi nucleosidici

Diversi studi hanno documentato la farmacocinetica sia di GS-441524 e remdesivir sia del molnupiravir nei gatti.

La somministrazione orale di 25 mg/kg di GS-441524 in soggetti giovani e sani consente di raggiungere concentrazioni plasmatiche efficaci per oltre 24 ore. In un recentissimo studio di Coggins et al.⁸¹, 6 gatti con FIP trattati con 15 mg/kg di remdesivir per via endovenosa hanno dimostrato un'ottima concentrazione plasmatica del farmaco con un'emivita di circa 5 ore. Valutazioni specifiche hanno poi suggerito una buona disponibilità di tale farmaco, che è stato rilevato sia nelle urine nei versamenti peritoneali, in questi ultimi in alcuni casi con concentrazioni più alte rispetto a quelle plasmatiche, suggerendo un equilibrio tra i due compartimenti. Tuttavia, non è stata riscontrata una relazione tra i livelli plasmatici e la remissione o la sopravvivenza a 18 mesi, il che suggerisce come altri fattori possano influenzare l'esito terapeutico. Le evidenze supportano infine l'uso sia del remdesivir sia del GS-441524 per la FIP, dimostrando una conversione quasi completa del primo nel secondo.

Analogamente, un altro recentissimo studio di Cerna et al.⁸² ha analizzato la farmacocinetica del molnupiravir nei gatti con FIP che, trattati con 15 mg/kg, hanno mostrato

Tabella 3 - Dosi terapeutiche del remdesivir e del GS-441524 utilizzabili in corso di FIP.

Forma di presentazione della FIP	Dose di induzione (primi 5-15 giorni)	Dose di mantenimento (a completare gli 84 giorni di trattamento)
	Remdesivir SC	Remdesivir SC oppure GS-441524 per os
Effusiva*	10-15 mg/kg/die	15 mg/kg/die
Non effusiva*	10-15 mg/kg/die	15 mg/kg/die
Coinvolgimento oculare	15 mg/kg/die	15 mg/kg/die***
Manifestazioni neurologiche	15 mg/kg/die	Remdesivir 20 mg/kg/die SC oppure GS-441524 20 mg/kg per os** eventualmente suddivisi in 2 dosi (10 mg/kg/12 ore)***
Miocardite (con o senza versamento associato)	15 mg/kg/die SC	15 mg/kg/die per os

*Senza manifestazioni neurologiche e/o oculari.

**Arrotondare per eccesso alla compressa da ¼ più vicina; somministrare al gatto a digiuno con un bolo d'acqua o un cucchiaino di cibo umido, con somministrazione di un pasto completo 30 minuti dopo.

***La dose di 20 mg/kg divisa in due somministrazioni può migliorare le concentrazioni plasmatiche utilizzando GS-441524 orale ed è preferita da alcuni autori, ma il dosaggio ogni 24 ore rimane altamente efficace e appropriato, soprattutto quando la compliance può essere problematica.

La maggior parte dei gatti con forme di FIP molto gravi muore o viene soppressa nei primi 2-5 giorni dall'inizio della terapia.

una rapida conversione del farmaco nel suo metabolita attivo NHC con concentrazioni medie *in vitro* di almeno 4 volte superiori all'IC₅₀ (concentrazione inibitori) per diversi ceppi di coronavirus felino. Anche con il molnupiravir è stata segnalata una significativa variabilità individuale, ma il farmaco si è dimostrato sicuro, senza accumulo significativo nel siero. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per valutare la sua penetrazione tissutale e ottimizzare i protocolli terapeutici, in particolare per le forme oculari e neurologiche della FIP.

L'APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA FIP OGGI

Analizzando gli attuali dati della letteratura relativi alle percentuali di sopravvivenza dei gatti con FIP, sono riportati tassi variabili dell'80-85% per le forme effusive, dell'85% per quelle miste effusive/non effusive e del 94% per quelle non effusive: questo scenario è ben diverso da quello prima dell'avvento dei farmaci antivirali specifici, quando la percentuale di sopravvivenza a lungo termine era prossima allo zero^{33,47,68,83}.

La recente analisi sistematica della letteratura di Gokalsing et al.⁶², che ha preso in considerazione 650 gatti con FIP trattati con GS-441524 (da solo o in combinazione con altre molecole) e oggetto di 11 studi effettuati nel periodo 2018-2024, ha mostrato una percentuale di remissione molto alta ma diversa a seconda della forma di malattia (Tabella 2).

Sulla base delle linee guida dell'*International Society of Fe-*

line Medicine (ISFM) pubblicate nel 2021 e successivamente aggiornate ogni anno (come *International Cat Care, icatecare*) fino al luglio 2025^{63,66,71,84-86}, il trattamento con GS-441524 e remdesivir è generalmente raccomandato per un minimo di 12

settimane, con dosi che variano a seconda della forma

della malattia. Per il **remdesivir**, un trattamento iniziale di 7-8 mg/kg una volta al giorno, generalmente per via endovenosa (EV) per evitare il dolore dell'iniezione sottocutanea (SC), è quello adatto per gatti con FIP effusiva senza coinvolgimento oculare o neurologico. I gatti con segni oculari (ad esempio uveite) ma senza coinvolgimento neurologico vengono solitamente trattati con 15 mg/kg una volta al giorno, mentre per i gatti con segni neurologici il dosaggio parte da 15 mg/kg/die sino a 20 mg/kg/die BIS se *per os* oppure SID se SC.

Attualmente la via di somministrazione più comune utilizzata per GS-441524 e remdesivir è quella SC, sebbene alcuni gatti con segni clinici gravi possano trarre beneficio dalla somministrazione iniziale di remdesivir EV. I dosaggi raccomandati dei farmaci sono riportati nella Tabella 3 e dipendono dalla presentazione clinica del gatto da trattare (presenza o meno di un versamento o coinvolgimento neurologico e/o oculare), data la diversa penetrazione tissutale dei farmaci^{3,4,87-89}. Come si può notare, i dosaggi di **GS-441524** attualmente utilizzati sono più alti di quelli citati in precedenti pubblicazioni, in particolare in quelle antecedenti il 2021 che erano per lo più basate su ricerche sperimentali^{33,47,58,60,61,64,68,86}. I dosaggi del GS-441524 sono stati modificati rispetto alle raccomandazioni iniziali sulla base dell'esperienza accumulata attraverso studi e sperimentazioni di campo in particolare in Australia, il primo paese ad averne regolamentato l'uso. I ricercatori australiani avevano infatti osservato che, sebbene alcuni gatti rispondessero ai dosaggi più bas-

Tabella 4 - Complicazioni ed eventi avversi segnalati in gatti con FIP trattati con remdesivir e/o GS-441524 (dati basati su studi retrospettivi e/o su interviste ai proprietari).

Evento avverso	Via di somministrazione	% attese	Trattamento suggerito
Vocalizzazioni	SC	50%	Pretrattare con gabapentin, pregabalin o buprenorfina
Dolore al sito di inoculo	SC	50%	
Lieve fastidio al sito di inoculo	SC	52%	Crema anestetica topica EMLA*
Cicatrici/croste/escare	SC	51%	
Sanguinamento al sito di inoculo	SC	40%	
Ispessimento localizzato del derma, lieve prurito con o senza alopecia focale	SC	27%	
Comportamento aggressivo verso i proprietari o i veterinari	SC		Pretrattare con gabapentin o pregabalin
Aumento dell'attività	SC o per os	35%	Pretrattare con gabapentin o pregabalin
Gonfiore al sito di inoculo	SC	26%	
Aumento dell'appetito	SC o per os	14%	
Anoressia	SC o per os	15%	Mirtazapina
Vomito/nausea	SC o per os	10%(molto raro)	Maropitant
Metoclopramide			
Diarrea	Per os	40-50%	Probiotici (raramente fluidi)

*EMLA= Eutectic Mixture of Local Anesthetics, formulazione composta da una miscela eutettica di due anestetici locali (lidocaina e prilocaina)

si inizialmente raccomandati, al termine o verso la fine del lungo periodo di trattamento (84 giorni) spesso si verificava una recidiva, che rendeva necessario allungare il trattamento con un dosaggio giornaliero più elevato^{60,63}. La necessità di tale incremento derivava anche dall'evidenza che questi farmaci, inizialmente utilizzati a un dosaggio presunto di 5 mg/kg, contenevano di fatto un dosaggio effettivo molto più alto di quanto si credesse. Analisi indipendenti, eseguite per stabilire le quantità effettive di GS-441524 contenute nel preparato non legalizzato utilizzato come terapia della FIP, hanno poi dimostrato che il prodotto poteva contenere una quantità di GS-441524 diversa rispetto a quella dichiarata dal produttore: molto spesso due o addirittura tre volte più elevata, qualche volta inferiore (quasi la metà in meno)^{60,90-92}. Sulla base della già più volte citata revisione sistematica della letteratura⁶², la **durata raccomandata** del trattamento con GS-441524 rimane di **almeno 12 settimane (84 giorni)**. In alcuni casi, il trattamento può essere prolungato se ci sono segni residui di malattia o per prevenire ricadute. Lo studio di Meli et al. del 2022⁹³ ha riportato tuttavia una significativa diminuzione dell'RNA virale del sangue entro il 7° giorno di trattamento in 15 dei 18 gatti trattati con GS-441524, dimostrando l'azione antivirale rapida ed efficace di questa molecola. Il lavoro di Meli ha riguardato 18 gatti trattati con GS-441524 per via orale. Al 14° giorno di trattamento non è stato rile-

vato RNA virale in nessuno dei gatti trattati, a indicare che tutti i gatti avevano eliminato precocemente l'RNA virale dal sangue. Sempre in questo articolo sono stati riportati i risultati di altri due lavori^{94,95} dai quali si evince che la viremia da FCoV può durare da 7 a 21 giorni dopo un'infezione sperimentale per poi diminuire, tanto che nei gatti affetti da FIP spesso non viene rilevato RNA virale nel sangue. Tuttavia, Meli et al. sottolinea come sia probabile che i gatti trattati che si negativizzano (assenza di virus nelle feci) si possano successivamente reinfeettare durante il periodo di trattamento nell'ambiente dove vivono, contagiati dai loro compagni felini, risultando così nuovamente positivi al test fecale; l'assenza di viremia in questi gatti al momento del test fecale positivo sembra avvalorare questa ipotesi. Inoltre, lo studio di Zuzzi-Krebbs et al. del 2024⁹⁶, focalizzato sull'efficacia di un ciclo di trattamento con GS-441524 di 42 giorni (*vedi oltre*), ha dimostrato che entro il 14° giorno non solo i gatti non manifestavano più alcun segno clinico, ma neanche l'RNA virale era più rilevabile nel sangue, a indicare la fine della viremia. Per finire, il recente lavoro di Zwicklbauer et al.⁹⁷ ha indagato, in uno studio prospettico, la differente espressione dei geni coinvolti nell'infiammazione in gatti con FIP prima, durante e dopo il trattamento con GS-442514. È stata rilevata una marcata disregolazione dell'RNA e il ruolo estremamente negativo di una risposta immu-

Tabella 5 - Manifestazioni clinico-patologiche segnalate in corso di trattamento con remdesivir, GS-441524 e/o molnupiravir utilizzabili in corso di FIP.

Tipo di alterazione	Frequenza attesa (%) con GS-441524 e/o remdesivir	Frequenza attesa (%) con molnupiravir
Aumento ALT	20-30 %	20%
Aumento ALP	10%	-
Linfocitosi	10%	-
Eosinofilia	20-30%	20%
Citopenie		20-30% leucopenia, neutropenia, anemia Dosi elevate (> 23 mg/kg due volte al giorno) sono collegate a citopenie, principalmente leucopenia e anemia più gravi
Incremento della SDMA*	30-50%	-

*SDMA: (*Symmetric dimethylarginine* - dimetilarginina simmetrica sierica)

nitaria difettosa, ma al contempo una rapida normalizzazione nelle prime settimane di trattamento, con cambiamenti significativi già nei primi due giorni di terapia: questo ha suggerito quindi la possibilità, che andrà ulteriormente investigata, di un trattamento con GS-441524 risolutivo in tempi nettamente inferiori a quelli attualmente applicati (84 o 42 giorni).

Il protocollo orale è preferibile a quello iniettivo per la facilità di somministrazione e per evitare il dolore e le lesioni cutanee spesso causate dalle iniezioni SC, che richiedono sedazione con gabapentin. La tolleranza alle iniezioni varia da gatto a gatto (*vedi oltre* Effetti avversi). Diversi studi, anche di natura retrospettiva, hanno confermato il successo del trattamento con GS-441524 dei casi di **miocardite**, una manifestazione rara ma clinicamente significativa della FIP. Nel recente lavoro di Buchta et al. (2025)⁹⁸, la diagnosi di miocardite è stata confermata nel 10% dei gatti esaminati (4/40), a indicare un coinvolgimento cardiaco più frequente rispetto a quanto fino a quel momento ipotizzato. In questo studio la diagnosi di miocardite è stata formulata sia in base alle valutazioni ecocardiografiche ed elettrocardiografiche (ECG) secondo i criteri di Duke modificati, sia con la misurazione dei livelli di troponina I cardiaca (cTnI), biomarker essenziale per diagnosticare, quantificare e monitorare il danno cardiaco; queste indagini sono state integrate da esami più specifici ai fini di una diagnosi di FIP, quali elettroforesi delle proteine sieriche, rapporto A/G, ed esame del versamento pleurico (se presente). La terapia cardiovascolare con farmaci di-

versi (es., pimobendan, clopidogrel, furosemide, atenololo), scelti in base a ogni specifico quadro clinico, è stata sempre associata al trattamento con GS-441524 (15 mg/kg ogni 24 ore) indipendentemente dalla presenza di versamento pericardico e/o pleurico o di segni neurologici o oculari. All'inizio del trattamento, la cTnI è risultata elevata in tutti i soggetti (mediana 1,82 ng/ml), ma è ritornata entro i limiti di riferimento nel corso della terapia con GS-441524. Le dimensioni cardiache e le anomalie elettrocardiografiche si sono completamente normalizzate durante il trattamento e sono rimaste stabili dopo la sua sospensione per tutto il periodo di follow-up (un anno). Il trattamento con GS-441524 si è quindi dimostrato in grado di determinare un miglioramento sia clinico sia laboratoristico in tutti i gatti esaminati, dimostrando così la sua efficacia nella gestione della miocardite secondaria a FIP.

Effetti avversi in corso di trattamento della FIP

Sulla base delle pubblicazioni disponibili e dell'esperienza accumulata dai proprietari che hanno eseguito il trattamento sui propri gatti, è ormai certo che il trattamento è generalmente ben tollerato. La maggior parte degli effetti avversi che si possono verificare in corso di terapia sono infatti transitori e non clinicamente significativi; inoltre, molte delle manifestazioni inizialmente segnalate come effetti collaterali in realtà sono effetti per lo più legati alla guarigione clinica dei pazienti (Tabella 4 e 5)^{54,60,62}.

Dati rilevanti riguardanti il trattamento e gli effetti avversi osservati sono riportati in un interessante studio retrospettivo di Jones et al. del 2021 basato su un sondaggio realizzato tramite Google Forms⁶¹. Il sondaggio è stato diffuso tramite la già ricordata pagina social "FIP Warriors" dedicata al trattamento e alla distribuzione di prodotti

Il trattamento con GS-441524 è privo di effetti collaterali gravi: questi sono infatti transitori e non clinicamente significativi e a volte sono legati alla guarigione clinica dei pazienti.

contenenti GS-441524. Lo studio era indirizzato ai proprietari di gatti sospettati di avere con FIP sulla base di criteri variabili utilizzati dai loro veterinari e che avevano ricevuto un trattamento con GS-441524. Alcuni pazienti avevano completato l'intero ciclo di trattamento di 84 giorni, mentre altri avevano iniziato il protocollo terapeutico ma erano deceduti a causa della malattia o erano stati soppressi per complicanze di diverso tipo. Anche la revisione sistematica di Gokalsing et al. del luglio 2025⁶² riporta in sunto le medesime conclusioni.

L'effetto collaterale principale osservato con la terapia iniettiva sottocutanea è stato il **dolore**. Sia il GS-441524 sia il remdesivir si presentano infatti in una soluzione acida che, specialmente se somministrata per via

intradermica anziché sottocutanea, può risultare fortemente irritante. I diversi eventi legati all'iniezione sottocutanea sono riportati nella già citata Tabella 4. Il ricorso al gabapentin (ansiolitico/analgesico/sedativo) si è dimostrato utile per mitigare il dolore, l'ansia e lo stress a questo associati; gli effetti avversi del suo utilizzo possono includere sedazione e atassia^{52,99}.

Oltre al dolore e al fastidio localizzati al punto di inoculo e alla comparsa di lesioni locali quali **escare e lesioni essudative** associate all'iniezione SC (Figure 1 e 2), sono frequentemente documentate alterazioni comportamentali come comportamento aggressivo nei confronti dei proprietari e del personale veterinario^{47,54,60,63,71}. In queste situazioni può essere utile e consigliabile il pretrattamento con analgesici (ad esempio, gabapentin, pregabalin, buprenorfina, crema anestetica topica EMLA, ecc., vedi Tabella 4)⁶³.

Comuni possono essere **anoressia, nausea e vomito**: in questi casi il ricorso alla mirtazapina (somministrata una volta al giorno per via transdermica all'interno del padiglione auricolare) è autorizzato per gatti anoressici, ma non sono stati pubblicati studi del suo utilizzo in gatti con FIP⁹⁹. Il ricorso al maropitant non è supportato da studi pubblicati in gatti con FIP, sebbene possa essere utilizzato come trattamento di supporto. Neanche il ricorso alla metoclopramide è supportato da studi pubblicati in gatti con FIP, ma anche questo farmaco può essere utilizzato come trattamento di supporto^{37,51,60}.

Un'altra manifestazione possibile in corso di trattamento con GS-441524 è la **diarrea**. Nel recente studio di Buchta et al. (2025)¹⁰⁰ sulle inaspettate alterazioni cliniche e laboratoristiche osservate durante e dopo il trattamento con GS-441524 di 40 gatti con FIP effusiva (15 mg/kg/die per via orale per 42 o 84 giorni), 38 gatti sono guariti rapidamente (mentre due sono stati sottoposti a eutanasia), ma durante il trattamento (e mai al termine di questo) 25 gatti (62,5%) hanno sviluppato diarrea (14 nel gruppo trattato per 42 giorni e 11 in quello di 84 giorni), e 5 di questi in forma grave. Su tutti i gatti con diarrea è stato effettuato l'esame delle feci per escludere infestazioni parassitarie, e tutti e 25 i gatti sono risultati negativi. Lo studio ha considerato la diarrea come un potenziale effetto collaterale del trattamento con GS-441524, così come altri problemi minori come la linfocitosi e l'eosinofilia.

In rari casi, sono stati segnalati **calcoli urinari (urolitii)** costituiti per gran parte da GS-441524 o da suoi metaboliti. Nello studio di Allinder et al. del 2024¹⁰¹, due gatti, uno di 8 mesi e uno di 2 anni, hanno sviluppato urolitiasi durante il trattamento con GS-441524 per una diagnosi presuntiva di FIP. Il primo ha sviluppato improvvisamente iperazotemia per danno renale acuto con diagnosi ecografica di urolitiasi multifocale e ostruzione ureterale; il secondo ha manifestato disuria, stranguria,



Figura 1 - Lesione necrotizzante (escara) nel punto di inoculo del remdesivir (immagine concessa da proprietaria online).



Figura 2 - Lesione infiammatoria essudativa nel punto di inoculo del remdesivir (immagine concessa da proprietaria online).

incontinenza urinaria e difficoltà nella compressione manuale della vescica, con diagnosi di urolitiasi in vescica e nell'uretra prossimale e successiva idronefrosi bilaterale. Gli uroliti sono stati rimossi chirurgicamente e la loro successiva analisi chimica ne ha accertato la composizione, rivelando una predominanza del composto GS-441524 (98%). L'urolitiasi è un effetto avverso del trattamento con GS-441524 mai segnalato prima di allora nei gatti: la loro formazione, mai segnalata in gatti trattati con il GS-441524 o con il remdesivir legalmente registrati, potrebbe essere stata associata ai livelli di antivirale più alti (e spesso sconosciuti) presenti nelle formulazioni del mercato nero.

Tali casi sottolineano l'importanza di un monitoraggio veterinario durante il trattamento della FIP, soprattutto quando vengono utilizzate dosi elevate di antivirali o se i gatti presentano sintomi di danno delle vie urinarie. I veterinari sono fortemente incoraggiati dall'ISFM a inviare qualsiasi urolita ai laboratori di riferimento per la sua analisi e a segnalare l'uso attuale o recente di antivirali. In caso di cristalli atipici nelle urine, i veterinari sono invitati a fotografarli e a contattare un team di esperti alla casella di posta dedicata (fipadvice@gmail.com)⁶³.

Alterazioni clinico-patologiche in corso di trattamento

Gli effetti clinico-patologici osservati nello studio di Taylor et al.⁵⁴ e in quello di Coggins et al.⁵² nei gatti trattati con remdesivir da solo, con GS-441524 da solo o con entrambi i farmaci, così come quelli riportati nella recente analisi sistematica di Gokalsing et al.⁶² e dal recente update ISFM⁶³, sono riassunti nella Tabella 5.

L'alterazione più spesso osservata è l'**aumento dell'attività enzimatica della ALT** (~30% dei gatti), che di solito non richiede un trattamento specifico (questo incremento viene segnalato sia con il remdesivir sia con il molnupiravir).

Nello studio di Taylor et al.⁵⁴, altre alterazioni spesso osservate sono state eosinofilia (15,0%), linfocitosi (10,7%) e aumento dell'attività enzimatica della ALP (8,2%). La conclusione della maggior parte degli studi è che la percentuale di ALT elevata risulta generalmente maggiore nei gatti trattati con GS-441524 (in associazione con remdesivir o da solo, rispettivamente del 37,5% e del 30,8%) rispetto a quelli trattati con remdesivir da solo (8,3%).

⁶³fipadvice@gmail.com è un servizio di posta elettronica gratuito gestito da un team di veterinari specializzati nella peritonite infettiva felina (FIP) che fornisce consulenza ad altri veterinari sui trattamenti più recenti per la FIP nei gatti. L'obiettivo del servizio è aiutare i veterinari di tutto il mondo a migliorare l'accesso alle cure per i gatti affetti da FIP, rispondendo alle domande e condividendo informazioni sui trattamenti, in particolare sui nuovi farmaci antivirali.

L'**eosinofilia** è un parametro particolare osservabile a seconda dei lavori con una frequenza variabile dal 4% al 52%. Per molti gatti si tratta di un singolo evento, spesso tra i 30 e i 60 giorni dall'inizio del trattamento, e tipicamente va da lieve a moderata ($1,2-3,0 \times 10^9/L$), ma la causa di tale aumento rimane incerta.

L'eosinofilia, che si manifesta con una frequenza molto variabile nei gatti trattati per la FIP, potrebbe avere un valore prognostico positivo, come avviene anche nei pazienti sotto trattamento per il COVID-19.

Nella maggior parte degli studi pubblicati non vi sono indicazioni circa l'esecuzione di esami delle feci o di ricerche di parassiti, ma è estremamente improbabile, anche se non da escludere, che i gatti trattati fossero anche parassitati, cosa che avrebbe spiegato almeno in parte l'eosinofilia osservata. Tuttavia, nel già citato recente articolo di Buchta et al.¹⁰⁰ sulle inaspettate alterazioni cliniche e laboratoristiche durante e dopo il trattamento con GS-441524, dei 40 gatti con FIP effusiva analizzati, 25 (62,5%) hanno sviluppato eosinofilia (11 nel gruppo trattato per 42 giorni e 14 in quello di 84 giorni): i gatti trattati per 84 giorni hanno mostrato conte eosinofiliiche significativamente più elevate al giorno 56 e al giorno 84 (quindi ancora durante il trattamento) rispetto ai gatti del gruppo trattato per 42 giorni (che avevano già terminato il trattamento). Anche in tutti i gatti con eosinofilia, così come in quelli con diarrea, è stato effettuato un esame delle feci per escludere un'infestazione parassitaria come potenziale causa. In tre gatti è stata rilevata un'infezione da *Giardia spp.* durante il trattamento con GS-441524 rispettivamente al giorno 14, 56 e 32: questi gatti, dei quali nessuno presentava diarrea, sono stati trattati con fenbendazolo. In un gatto, che nei giorni precedenti aveva manifestato diarrea, è stata rilevata anche una coinfezione da *Toxocara spp.* Nessun gatto con eosinofilia mostrava effetti clinici direttamente attribuibili a questo cambiamento ematologico.

È stato quindi suggerito che l'aumento di eosinofili evidenziate in alcuni lavori sia di fatto un effetto legato alle reazioni cutanee al farmaco; tuttavia, dal lavoro di Coggins et al.⁵⁴ emerge che queste reazioni non erano presenti in tutti i gatti con eosinofilia. Inoltre, nello studio di Krentz et al.⁶⁰ viene riportata una lieve eosinofilia anche nel 61% dei gatti trattati esclusivamente con GS-441524 per via orale. È inoltre di grande interesse il fatto che l'aumento della conta degli eosinofili viene ritenuto un valore prognostico positivo nei pazienti con COVID-19¹⁰²⁻¹⁰⁴. Su questo aspetto sono quindi necessarie ulteriori indagini.

Il molnupiravir e il suo metabolita attivo EIDD-1931 possono provocare citopenie, principalmente leucopenia dovuta a neutropenia, nonché occasionale anemia a dosaggi elevati. Tali farmaci possono talvolta determinare alopecia, perdita delle vibrisse e ripiegatura delle orecchie. Tutti questi effetti collaterali tendono a risolversi una volta interrotto il trattamento farmacologico. Tali molecole sono inoltre sospettate di indurre spesso iporessia (riduzione dell'appetito) subclinica e nausea. Per alleviare questi problemi è stato utilizzato il maropitant. Come già sottolineato, il molnupiravir pare inoltre possedere **proprietà mutagene e teratogene**: per tale motivo si raccomanda l'uso di guanti durante la somministrazione, evitandone la manipolazione da parte di donne in stato di gravidanza, ma se ne sconsiglia comunque l'uso⁶³.

Durante il trattamento con GS-441524 sono state anche segnalate **alterazioni dei parametri di funzionalità renale**. Nel già ricordato studio di Buchta et al. del 2025¹⁰⁰, i ricercatori hanno documentato un'osservazione clinica inaspettata mai segnalata negli studi precedenti: un aumento dei livelli di SDMA (dimetilarginina simmetrica, *Symmetric DiMethylArginine*). Tale aumento (>14 µg/dL) è stato osservato in 25 gatti su 40 (62,5%), dei quali 12 del gruppo di trattamento breve (42 giorni) e 13 gatti del gruppo di trattamento standard (84 giorni). La maggior parte dei gatti (21/25) ha mostrato solo un lieve aumento, in 3 i livelli di SDMA erano già elevati il giorno prima dell'inizio del trattamento, mentre al termine di questo 12 gatti presentavano ancora livelli di SDMA aumentati (6 per gruppo). Nel follow-up dopo un anno, 6 gatti presentavano ancora livelli elevati di SDMA. La SDMA è un biomarcatore sensibile della funzionalità renale, e un suo aumento è indice di ridotta velocità di filtrazione glomerulare. Livelli superiori a 14 µg/dL sono considerati elevati nei gatti, ma dal punto di vista clinico si considerano patologici valori superiori a 18-20 µg/dL: per questo motivo le alterazioni riscontrate nello studio sono state considerate come "lievi". I ricercatori hanno comunque precisato che i risultati di questo lavoro si basano su una specifica popolazione di gatti e non possono essere generalizzati a tutti i soggetti sotto trattamento per la FIP. Infine, dalla lettura della recente (2025) analisi sistematica di Gokalsing et al.⁶² sull'efficacia del GS-441524 nei gatti con FIP, non risultano descritti effetti collaterali specifici nei (pochi) **gatti anziani** trattati con GS-441524. Tuttavia, è importante sottolineare che i gatti anziani potrebbero avere una maggiore predisposizione a particolari condizioni, come insufficienza renale o epatica, che potrebbero influenzare la tolleranza al farmaco. Si suggerisce pertanto di monitorare sempre attentamente la funzionalità renale e quella epatica durante il trattamento.

Quando si utilizza remdesivir e/o GS-441524, le opzioni di trattamento includono un ciclo di 12 settimane (84 giorni) di remdesivir iniettabile, un trattamento iniziale con remdesivir iniettabile e successiva transizione da questo a GS-441524 per via orale e un protocollo con GS-441524 interamente orale.

PROTOCOLLI TERAPEUTICI

Sulla base delle pubblicazioni disponibili e delle linee guida ISFM, per il trattamento dei gatti con FIP vi sono tre possibili protocolli terapeutici^{60,62,63,99}:

- 1) trattamento di 12 settimane (84 giorni) esclusivamente con remdesivir iniettabile;
 - 2) trattamento iniziale con remdesivir iniettabile e successiva transizione al GS-441524 in formulazione orale;
 - 3) trattamento esclusivamente con GS-441524 orale
- Alcuni autori prendono in considerazione l'efficacia del trattamento antivirale in caso di contemporaneo uso di corticosteroidi (**Box 3**)⁶³.

Protocolli combinati iniettabile e orale

Le terapie combinate remdesivir e GS-441524 mostrano risultati più promettenti rispetto a quelli con il solo remdesivir, soprattutto nei casi complicati di FIP, ma a tutt'oggi non è stato dimostrato un vantaggio statisticamente significativo rispetto alla monoterapia. Confrontando i diversi protocolli (**Box 4**), è possibile trarre alcune considerazioni.

Numericamente, le terapie combinate mostrano un tasso di successo più alto rispetto a quello della monoterapia (94,8% vs 83,1%); statisticamente, però, la differenza non è significativa ($p > 0.05$), e quindi il miglioramento potrebbe essere dovuto al caso. Le terapie combinate sembrano particolarmente utili nei casi difficili, come quelli neurologici, ma sono ancora oggi necessarie ulteriori ricerche per confermare un vantaggio definitivo.

In sintesi, le terapie combinate sono promettenti, ma la monoterapia con GS-441524 nella maggior parte dei casi rimane altamente efficace e quindi preferibile⁶².

Quando si utilizzano le terapie combinate, la decisione su quando passare dal remdesivir iniettabile al GS-441524 orale dipende dalla tolleranza del gatto alle iniezioni o dalla difficoltà di somministrazione orale delle compresse. L'esperienza acquisita negli anni successivi alla legalizzazione suggerisce che questa transizione può essere effettuata tra 7 e 14 giorni dall'inizio del trattamento con remdesivir EV o SC e che il passaggio alla formulazione orale può essere immediata. Il trattamento deve essere però adattato alle condizioni cliniche del gatto al mo-

mento della diagnosi e alla valutazione dell'evoluzione della malattia durante la terapia (in base alle note riportate di seguito nel paragrafo "Evoluzione attesa").

In generale, la ISFM^{63,71} fornisce delle indicazioni che possono essere utili per iniziare e monitorare la terapia. In caso di **malattia grave** (anoressia, grave disidratazione, difficoltà respiratorie), è sempre suggerito il ricovero in clinica. Ove possibile, in questi casi risulta utile iniziare il trattamento con remdesivir per via EV una volta al giorno per 3-4 giorni, diluendo il farmaco a un volume totale di 10 ml con soluzione fisiologica, da somministrare lentamente nell'arco di 20-30 minuti; passare quindi al GS-441524 orale 1-2 volte al giorno alla dose di 15 mg/kg e continuare almeno fino al giorno 84 (12 settimane). Nelle **forme meno gravi**, o comunque in quelle che più spesso sono motivo di visita veterinaria (gatto idratato che mangia spontaneamente e nel quale l'eventuale versamento non comporta difficoltà respiratorie), si procede in base alla sintomatologia: ad esempio, se è presente un versamento è necessario innanzitutto drenare il fluido per supportare il gatto nella respirazione. Si procede quindi con il trattamento iniziale con remdesivir per via SC una volta al giorno fino al giorno 7-14 se le condizioni cliniche comportano difficoltà di somministrazione per os, per poi passare a una dose orale giornaliera di GS-441524 (o a due se è necessario un dosaggio molto elevato come nel caso delle forme neurologiche), con-

tinuando almeno fino al giorno 84.

Protocollo orale con GS-441524

Il protocollo solo orale con GS-441524 è un'alternativa terapeutica consolidata, spesso preferita in caso di scarsa tolleranza alle iniezioni (limitando così lo stress e il dolore): somministrare una volta al giorno (o due se è necessario un dosaggio molto elevato come nel caso delle forme neurologiche).

Si ritiene che l'uso della terapia per via EV durante la fase iniziale del trattamento permetta di raggiungere più rapidamente idonee concentrazioni tissutali. Le formulazioni per via EV facilitano anche l'inizio del trattamento nei gatti molti gravi e/o cachettici, dove la terapia orale non sarebbe possibile. La terapia orale può comunque rappresentare un approccio più conveniente per i clienti e può ridurre gli eventi avversi (come il già ricordato fastidio o dolore al sito di inoculo).

Protocollo ridotto (42 giorni)

Grazie alla regolarizzazione e alla legalizzazione del GS-441524, è stato possibile effettuare uno studio prospettico, randomizzato e controllato volto a valutare se una durata del trattamento orale con GS-441524 più breve (42 giorni invece di 84) fosse altrettanto efficace rispetto al trattamento standard. In questo studio di Zuzzi-Krebitz et al. del 2024⁹⁶, 40 gatti con FIP effusiva sono stati in-

Box 3: Prednisolone combinato con trattamenti antivirali

Durante un trattamento con antivirali per curare la FIP, idealmente sarebbe opportuno evitare l'uso di corticosteroidi soprattutto per non interferire con la risposta immunitaria dell'ospite; tuttavia, in caso di necessità il loro uso può essere consentito. Nella pratica clinica, infatti, i corticosteroidi sono spesso necessari per migliorare la qualità della vita del gatto (comfort), contrastare un'inflammatione sistemica grave e migliorare l'appetito in caso di ipotesia.

Un recente studio presentato al congresso ECVIM 2024* ha rilevato che il prednisolone (0,5-2,0 mg/kg/die) non ha ostacolato la guarigione a breve termine, né la sopravvivenza, di gatti con FIP sotto trattamento con GS-441524.

In combinazione con il GS-441524, le valutazioni retrospettive online dell'uso di steroidi in gatti con FIP hanno riportato alti tassi di successo nonostante il loro impiego nel 38% dei gatti. Tuttavia, numerosi studi più controllati sollevano preoccupazioni riguardo l'utilizzo di glucocorticoidi sistemici nel trattamento della FIP. Il prednisolone sistemico può essere aggiunto al GS-441524 per stabilizzare la malattia grave, ma solo temporaneamente e con dosaggi a scalare per due settimane. È vero che gli steroidi sistemici riducono l'inflammatione, ma questi possono mascherare gli effetti del GS-441524 e interferire con lo sviluppo dell'immunità verso la FIP se usati troppo a lungo o a dosaggi elevati.

*Meunier et al. (2024): Short-term outcome of clinical and laboratory variables in cats with feline infectious peritonitis receiving oral treatment with GS-441524, with and without additional corticosteroids. Research Communications of the 34th ECVIM-CA Congress, Lyon, 5-7 settembre 2024. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38:3665

Box 4: Esempi di protocolli combinati (iniettabile e orale)

Le terapie combinate iniettabile e orale per il trattamento della FIP sono più promettenti di quelle con somministrazione per un'unica via e con un unico farmaco: ecco alcuni esempi di protocolli con i relativi risultati.

Terapia combinata remdesivir o GS iniettabile + GS-441524 orale

- Successo: **94,6%** (35/37 gatti)
- Remdesivir iniettabile utilizzato come trattamento iniziale e successivo passaggio a GS-441524 orale
- Tutti i casi neurologici trattati con questa combinazione sono sopravvissuti

Terapia combinata GS-441524 + GC376

- Successo: **93,8%** (45/48 gatti)
- GC376 agisce su un diverso bersaglio virale ma non ha risolto completamente i casi neurologici (un gatto con segni neurologici è deceduto)

Terapia combinata GS-441524 + interferone omega ricombinante felino

- Successo: **100%** (12/12 gatti)
- Utilizzata principalmente nei casi di FIP non effusiva
- Piccolo campione, quindi impossibile trarre conclusioni statisticamente rilevanti

Monoterapia con GS-441524

- Successo: **83,1%** (458/551 gatti).
- Efficace nella maggior parte dei casi, ma meno nei casi complicati (ad esempio neurologici)

Recenti studi hanno suggerito che, in alcuni casi selezionati, un protocollo di 42 giorni può essere efficace tanto quanto quello di 84 giorni, monitorando costantemente l'evoluzione della malattia nelle fasi iniziali del trattamento.

clusi prospettivamente e randomizzati per ricevere 15 mg/kg di GS-441524 per via orale ogni 24 ore per 42 o 84 giorni. I gatti sono stati monitorati per 168 giorni (6 mesi) dopo l'inizio del trattamento. Fatta eccezione per due gatti deceduti durante il trattamento, 38 gatti (19 nel gruppo di trattamento breve e 19 nel gruppo di trattamento lungo) sono guariti con un rapido miglioramento dei parametri clinici e di laboratorio, oltre a una notevole riduzione della carica virale nel sangue e nell'essudato. Il GS-441524 è risultato altamente efficace nel curare la FIP senza causare effetti avversi gravi anche quando somministrato per soli 42 giorni: tutti i gatti che hanno completato con successo il ciclo di trattamento breve erano infatti ancora in completa remissione al giorno 168. Pertanto, gli autori hanno potuto concludere che la durata di trattamento orale con GS-441524 di 84 giorni, attualmente raccomandata da pubblicazioni, linee guida e gruppi social, può non essere necessaria in tutti i gatti con FIP, in quanto un trattamento di "soli" 42 giorni è altrettanto efficace.

Alla fine dello stesso anno, lo stesso gruppo di ricerca¹⁰⁵ ha confermato il successo della terapia con GS-441524 somministrato per via orale (in termini di, eliminazione del virus, miglioramento clinico e sopravvivenza) a 67 gatti con FIP per soli 42 giorni; gli autori hanno quindi raccomandato il ricorso alla terapia a breve termine per i protocolli terapeutici futuri.

All'inizio dell'anno successivo (2025), Buchta et al.¹⁰⁶ hanno pubblicato il primo studio sul follow-up a un anno del trattamento di 42 e/o 84 giorni con GS-441524 per via orale, dimostrando che, un anno dopo l'inizio della terapia, 36 gatti su 37 erano completamente guariti anche dopo un ciclo di terapia di soli 42 giorni, con un successo paragonabile a quello della classica terapia di 84 giorni.

La potenziale riduzione del regime terapeutico standard da 84 a 42 giorni rappresenta un'evoluzione significativa e vantaggiosa. Tuttavia, la decisione di interrompere il trattamento in anticipo deve essere individualizzata e basata sull'efficacia clinica della risposta: se i parametri clinici (in particolare i tempi di risoluzione dell'essudato) e i risultati di laboratorio soddisfano i criteri attesi, l'interruzione al giorno 42 può essere considerata appropriata e sicura.

Il successo del protocollo breve potrebbe essere attri-

buito alle rigorose condizioni dello studio: per tutti i gatti è stata infatti formulata precocemente una diagnosi di FIP che ha permesso un trattamento tempestivo e un ricovero ospedaliero iniziale. Tale approccio ha facilitato una rapida risposta alla terapia, con miglioramenti clinici e di laboratorio (inclusa la normalizzazione della glicoproteina acida alfa-1, AGP) osservati entro 4 settimane (28 giorni) dalla somministrazione dell'antivirale.

Ciononostante, è fondamentale ricordare che il decorso della FIP è eterogeneo; pertanto, la durata della terapia deve essere individualizzata in base alla risposta di ogni singolo paziente. Se si osservano una rapida e completa risoluzione dei segni clinici (inclusi i versamenti) e la normalizzazione dei parametri biochimici (come l'AGP e altri marker di infiammazione), è clinicamente appropriato considerare cicli terapeutici più brevi. L'interruzione anticipata è raccomandata solo se tali miglioramenti si mantengono stabili per almeno due settimane prima della sospensione del farmaco: ad esempio, parametri normali alle settimane 4 e 6 potrebbero giustificare la sospensione del trattamento a 6 settimane.

Indipendentemente dal protocollo che si intende adottare, quando si tratta la FIP con remdesivir parenterale e/o GS-441524 orale, risulta **fondamentale**:

- 1. non far scendere il dosaggio al di sotto dei 10 mg/kg** (stimare il peso regolarmente in modo che i gatti abbiano sempre la dose corretta).
- 2. regolare il dosaggio solo verso l'alto** in base agli aumenti di peso, e non ridurlo in caso di cali di peso
- 3. per le forme di FIP secca, non sospendere la terapia prima degli 84 giorni**, anche in caso di risposta rapida

Dal momento che nelle forme neurologiche e/o oculari la vasculite associata alla FIP altera la permeabilità delle barriere emato-encefalica ed emato-oculare, per la cura di tali forme possono essere richieste dosi maggiori di GS-441524 e un loro incremento nel tempo: questo perché il farmaco deve penetrare in questi organi man mano che il trattamento progredisce e le barriere si stabiliscono.

Terapia specifica delle forme neurologiche e/o oculari

La FIP neurologica e/o oculare è una manifestazione grave della malattia, particolarmente prevalente (fino al 70%) nei gatti con la forma non effusiva. Come avviene per molte altre malattie neurologiche o oculari, anche nel caso della FIP il nucleo della sfida terapeutica risiede nel superamento delle barriere emato-encefalica ed emato-ocu-

lare: queste barriere escludono infatti gran parte dei farmaci (circa l'80% nel cervello e circa il 70% nell'occhio), limitando significativamente anche la penetrazione di antivirali come GS-441524 (somministrato sia per via orale sia SC). Per aggirare questo ostacolo, l'unica strategia efficace è aumentare la concentrazione del farmaco nel plasma sanguigno. Pertanto, se si ottengono scarsi risultati in gatti con forme neurologiche o oculari anche a dosaggi elevati di GS-441524, prima di pensare di passare a un altro farmaco come il molnupiravir (vedi Box 2), è importante aggiustare e prolungare la terapia iniettabile.

Il dosaggio iniziale per i pazienti con **lesioni oculari** e senza segni neurologici è di minimo 10 mg/kg/die per 12 settimane, ma è meglio utilizzare 15-20 mg/kg/die meglio se suddiviso in due somministrazioni per ottenere una migliore distribuzione tissutale. Se gatti con FIP umida o secca sviluppano manifestazioni neurologiche o uveite prima assenti, il dosaggio iniziale deve essere incrementato ad almeno 12-15 mg/kg. Il dosaggio di GS-441524 deve essere aggiustato settimanalmente per tenere conto degli aumenti di peso. La mancata acquisizione di una quantità significativa di peso durante il trattamento è considerata un segno sfavorevole. Il dosaggio iniziale non viene modificato se non in presenza di ragioni significative per farlo, come la mancata crescita, il mancato miglioramento degli esami del sangue, livelli di attività ridotti, scarso miglioramento del mantello e della condizione corporea, o un cambiamento nella forma della malattia che includa segni oculari o neurologici. Se ci sono valide ragioni per aumentare il dosaggio, l'aumento dovrebbe essere sempre da +2 a +5 mg/kg al giorno a seconda del grado di anomalie residue e per un minimo di 4 settimane: se queste estendono il tempo di trattamento di 12 settimane, la durata del trattamento viene prolungata di conseguenza. Ci si dovrebbe aspettare una risposta positiva a qualsiasi aumento del dosaggio. La mancata osservazione di un miglioramento potrebbe indicare che la dose non è ancora sufficientemente alta o che si sta verificando resistenza al farmaco.

I gatti con malattia oculare e nessun coinvolgimento neurologico mostrano una risposta rapida al GS-441524: ci si aspetta infatti un recupero completo della vista con danni residui minimi o assenti, talvolta in appena due settimane. È stato suggerito che la suddivisione del dosaggio in due somministrazioni giornaliere possa migliorare le concentrazioni plasmatiche utilizzando GS-441524 orale ed è preferita da alcuni autori.

I gatti che presentano **anomalie neurologiche**, le sviluppano durante il trattamento per altre forme di FIP, o manifestano segni neurologici durante il periodo di osservazione post-trattamento di 12 settimane, migliorano anch'essi rapidamente: tuttavia, in questi casi il dosaggio è molto più alto, il periodo di trattamento è spesso più lungo e il tasso di guarigione è alquanto inferiore. I fallimenti

terapeutici nei gatti con FIP neurologica sono imputabili a due fattori principali: un trattamento inadeguato (dosaggio insufficiente) o lo sviluppo di resistenza al farmaco. Sfortunatamente, non esiste un semplice esame di laboratorio che possa determinare l'avvenuta guarigione nei gatti con coinvolgimento neurologico. Molti gatti con FIP neurologica presentano anomalie ematologiche minime (specialmente quelli con forma neurologica primaria), e queste anomalie spesso scompaiono entro la fine del trattamento, anche se granulomi o siti di infiammazione residui persistono nel cervello o nel midollo spinale.

Quindi, teoricamente, solo una risonanza magnetica, preferibilmente associata all'analisi del liquido cefalorachidiano, può determinare il vero stato della malattia nel SNC, ma ovviamente queste procedure sono costose, non disponibili per tutti ed è anche difficile convincere un proprietario a ripetere tali esami se l'animale è clinicamente guarito.

Nella pratica clinica è quindi fondamentale che il paziente sia sottoposto a un monitoraggio clinico e laboratoristico per tutto il periodo di osservazione post-terapia di 12 settimane (3 mesi). In caso di recidiva (che spesso coinvolge occhi, cervello o midollo spinale), è indicato un immediato ritrattamento iniettabile per garantire la massima biodisponibilità del farmaco. I protocolli suggeriscono che le recidive con coinvolgimento neurologico e/o oculare vengano gestite con un ciclo terapeutico di 4-8 settimane (o più, in base alla risposta), somministrando una dose giornaliera iniziale di GS-441524 che sia almeno di 5 mg/kg superiore a quella utilizzata nel trattamento primario^{12,62,63,99,107}.

Effetti attesi in corso di terapia con remdesivir e/o GS-441524

Sulla base di una revisione sistematica della letteratura e in linea con le Linee Guida ISFM³⁷ (*International Society of Feline Medicine*), è possibile definire in modo preciso le tappe attese di normalizzazione dei parametri clinici e clinico-patologici nei gatti affetti da FIP durante la terapia^{7,33,47,58,60,61,63,64,66,71,85,86,96,101,103,104}.

Nella Tabella 6 sono riassunte le anomalie cliniche comunemente osservate al momento della diagnosi di FIP con i relativi tempi di risoluzione attesi in caso di risposta positiva dei gatti al trattamento antivirale^{52,71}. Secondo molti autori, il persistere di tali anomalie oltre i tempi medi di risoluzione dovrebbe portare i veterinari a considerare un aumento del dosaggio mediamente di 2-5 mg/kg al giorno; a seguito di tale aggiustamento, il paziente deve essere rivalutato rigorosamente entro 7 giorni prima di considerare un'ulteriore modulazione del regime posologico. Qualora si rendano necessari ulteriori aumenti del dosaggio oltre la 10^a settimana, è opportuno estendere il trattamento su base bisettimanale fino alla normalizzazione delle condizioni e al mantenimento

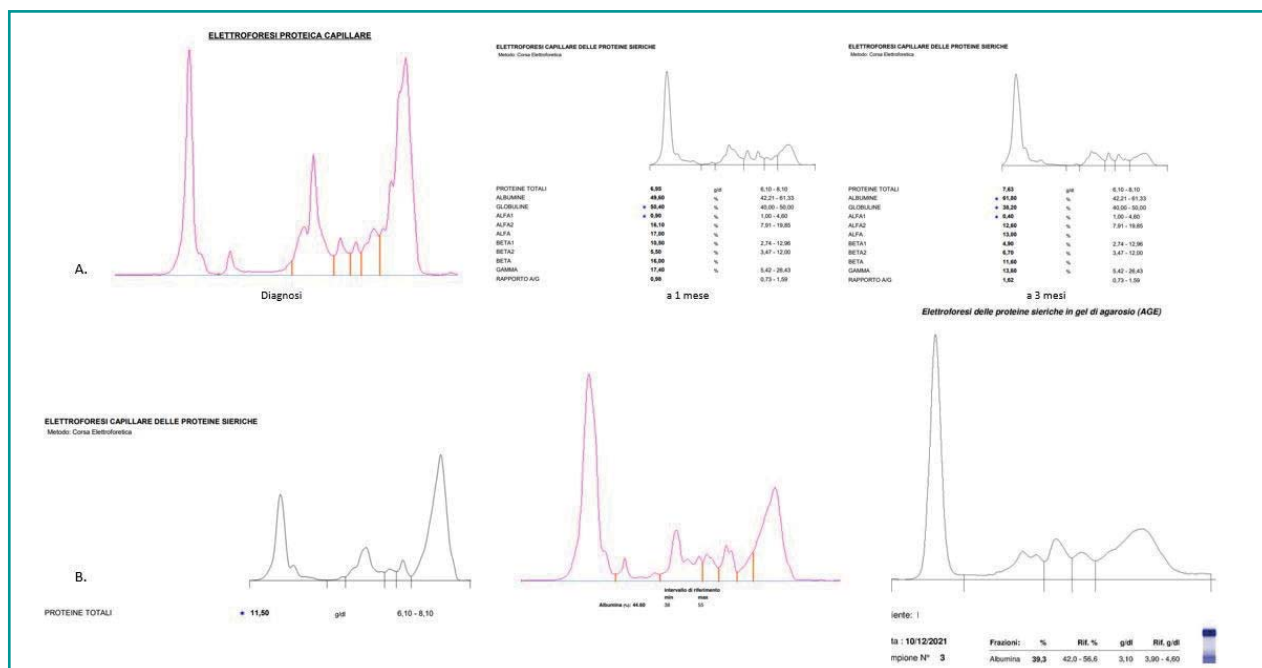


Figura 3 - Elettroforesi delle proteine sieriche. Andamento atteso durante i primi tre mesi a partire dalla diagnosi in corso di terapia con analoghi glucosidici (immagini concesse da proprietari online). A. gatto M comune europeo 2aa; incremento delle frazioni alfa2 e gamma alla diagnosi. B. gatto europeo comune FS 1,7aa; si noti l'importante ipoalbuminemia presente alla diagnosi.

dei risultati ottenuti per almeno 2 settimane. Questi intervalli di tempo si riferiscono al remdesivir e al GS-441524, ma studi preliminari indicano che analoghi intervalli potrebbero essere appropriati anche per l'uso del molnupiravir e del suo metabolita attivo EIDD-1931; tuttavia in questo caso i margini di sicurezza potrebbero non essere così ampi e il superamento di 15 mg/kg *per os* BID potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse (es., mielosoppressione)^{73,82,108}.

L'inizio della terapia innesca una risposta clinica rapida e marcata. I miglioramenti più precoci riguardano il **comportamento** e l'**appetito**, che si normalizzano tipicamente entro i primi 2-5 giorni, mentre la **piressia** si risolve mediamente entro 7 giorni.

Nei soggetti con **versamento**, si osserva una rapida ri-

duzione del liquido addominale o pleurico, con risoluzione completa del versamento in genere entro due settimane.

La transitoria **perdita di peso** osservata nelle prime fasi della terapia, inizialmente considerata come effetto collaterale della terapia, è stata rivalutata da studi successivi come un fenomeno positivo correlato al miglioramento clinico che coincide con il riassorbimento dell'essudato e il ripristino dell'omeostasi dei fluidi e che si manifesta con una riduzione transitoria dell'ematocrito (PCV) e un aumento della concentrazione plasmatica di globuline. Questo effetto "negativo" di solito raggiunge il picco intorno al 14° giorno di terapia ed è quindi sostituito da un costante aumento di peso.

Nello studio di Coggins et al.⁵², dei sei gatti con versamento residuo sufficiente per la ripetizione della centesi, la maggior parte (4/6) è risultata negativa alla FCoV qRT-PCR condotta sull'essudato già al 7° giorno di trattamento.

Il miglioramento dell'**albumina** e delle **globuline** è invece più lento: ci si può infatti aspettare che l'albumina sierica aumenti e le globuline diminuiscano nell'arco di circa 3 settimane; per una loro normalizzazione è tuttavia necessario superare la metà del periodo di trattamento (42 giorni) (Figura 3). Nello studio di Coggins et al.⁵², l'iperglobulinemia ha impiegato una mediana di 35 giorni per normalizzarsi. Il **rapporto albumina/globuline (A/G)** aumenta gradualmente a partire dalla seconda settimana di trattamento e arriva a normalizzarsi (>0,6) a 7-9 settimane. **Linfopenia e anemia** possono richiedere fino a 10 settimane per risolversi, ma se l'esito della terapia è ottimale si notano miglioramenti già

Tabella 6 - Cronologia delle tappe cliniche attese durante il trattamento della FIP con remdesivir e/o GS-441524.

Anomalie al momento della diagnosi	Tempo atteso di risoluzione
Piressia/inappetenza	2-7 giorni
Effusioni	1-2 settimane*
Anormalità nel leucogramma	2-3 settimane
Iperbilirubinemia	2-3 settimane
Albumina/globuline <0.6	6-10 settimane
Segni clinici neurologici/oculari	Inizio miglioramento in 5-7 giorni, risoluzione entro due settimane

[Adattato da Coggins et al. (2023): Outcomes of treatment of cats with feline infectious peritonitis using parenterally administered remdesivir, with or without transition to orally administered GS-441524. *J Vet Intern Med*, 37:1772-1783]

dopo i primi 10 giorni di trattamento.

Nei gatti con FIP non effusiva, caratterizzata da masse necrogranulomatose, **linfadenomegalia mesenterica**, **nefromegalia** o **lesioni focali ileociecocoliche**, i dati in letteratura indicano una tendenza a una risoluzione progressiva: generalmente, i miglioramenti sono evidenti sia alla palpazione sia all'esame ecografico entro 6 settimane, sebbene come esito residuo possa persistere una linfadenopatia mesenterica residua^{7,52,71}. Per i gatti che presentano lesioni organiche molto evidenti o con marcata perdita strutturale, sono necessari tempi terapeutici più lunghi ed è cruciale un monitoraggio ecografico per documentare i possibili miglioramenti (Figura 4).

Le **alterazioni della ALT**, se presenti all'inizio della terapia, tendono a risolversi rapidamente. Nel già più volte ricordato studio di Coggins et al. condotto su 28 gatti con FIP (dei quali 25 sopravvissuti a distanza di 6 mesi dall'inizio del trattamento)⁵², dei 9 gatti (36%) con ALT sierica elevata al momento della diagnosi, 5 (20%) hanno risolto il problema durante il trattamento, mentre 4 gatti (16%) hanno mantenuto livelli enzimatici lievemente elevati anche dopo la fine di questo. Dei 16 gatti (64%) con ALT sierica normale alla diagnosi, 8 (50%) hanno manifestato un aumento transitorio dell'enzima (valori >128 U/L): in tutti i casi, infatti, i valori sono rientrati nella norma durante o immediatamente dopo la conclusione del trattamento, confermando che l'alterazione transaminasica è un effetto collaterale reversibile della terapia.

Monitoraggio dei gatti sotto trattamento

Monitorare i gatti sotto trattamento antivirale per la FIP è essenziale (Tabella 7). La maggior parte di questi manifesta un rapido miglioramento della sintomatologia clinica già nei primi giorni di trattamento; tuttavia i soggetti con FIP effusiva possono mostrare un transitorio peggioramento nelle prime 48 ore (principalmente dopo la somministrazione endovenosa dei composti) e richiedere una toracentesi o una addominocentesi terapeutica prima che il miglioramento prima che il miglioramento diventi stabile e definitivo, cosa che solitamente si verifica entro i primi 10 giorni di terapia.

Il peso dei pazienti deve essere controllato regolarmente e il dosaggio del GS-441524 deve essere regolato settimanalmente per tenere conto dell'aumento di peso che può essere anche molto importante, in particolare se si tratta di animali giovani, cachettici o con crescita stentata; al contrario, il mancato incremento ponderale durante il trattamento è considerato un segno sfavorevole. In linea generale, il dosaggio impostato all'inizio non deve essere modificato, a meno che non vi siano motivi significativi per farlo, come mancata crescita o scarso miglioramento dei valori degli esami ematici, o modifiche del quadro sintomatologico con comparsa di segni oculari o neurologici.

Ripetere gli esami con frequenza mensile a partire dall'inizio del trattamento.

Le analisi ematologiche (esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico ed elettroforesi sierica) devono essere eseguite durante e dopo l'interruzione del trattamento. L'ematocrito, le proteine totali (albumina e globuline) e altri parametri anomali dovrebbero normalizzarsi durante il trattamento. La frequenza del monitoraggio delle analisi del sangue può dipendere dal temperamento del gatto e dalle capacità finanziarie del proprietario, ma è generalmente raccomandato un esame completo una volta al mese^{3,7,63,71}.

Cure di supporto

Indipendentemente dalla finalità terapeutica - che il trattamento con GS-441524 sia palliativo o curativo per la FIP - è sempre imperativo fornire un trattamento di supporto adatto alle esigenze del singolo paziente. I miglioramenti iniziali osservati in molti gatti con FIP trattati con GS-441524 per via orale o SC sono stati in parte attribuita alla terapia di supporto fornita durante il ricovero dei gatti nei primi 8 giorni di trattamento, comprendente fluidoterapia EV, stimolanti dell'appetito, antiemetici e analgesici^{7,60}. La reidratazione e il mantenimento dell'equilibrio idrico sono molto importanti nei gatti disidratati e inappetenti e richiedono la fluidoterapia. L'integrazione vitaminica (in particolare con vitamina B₁₂) pare essere particolarmente utile, sebbene il suo valore in assenza di ipocobalaminemia non sia noto^{4,7}. La ne-

Tabella 7 - Tempistiche minime consigliate per il monitoraggio dei gatti sotto trattamento per la FIP.

1	Esame obiettivo (con misurazione del peso corporeo) ogni 2 settimane, con esami ematologici e biochimici completi di elettroforesi mensili AGP al secondo controllo, se utilizzata in sede di diagnosi
2	Concentrarsi sulla risposta clinica nelle prime 6 settimane di trattamento Fare riferimento alle tappe di guarigione attese (vedi Tabella 6)
3	Gli esami ematologici e biochimici completi con elettroforesi delle proteine sieriche, eseguiti a 4-8 settimane e a 10-12 settimane, sono i più importanti
4	Se è necessario un aumento del dosaggio dei composti, ricontrollare il paziente 1-2 settimane dopo la modifica per assicurarsi che sia stata ottenuta una risposta favorevole
5	Se è necessaria un'estensione della durata del trattamento (perché la risposta non è stata ottimale o perché c'è stata una recidiva), ricontrollare il gatto ogni 2 settimane fino al raggiungimento della remissione completa



Figura 4ab - Quadro ecografico relativo a lesione renale in gatto con FIP non effusiva. In a. non si riconosce, se non marginalmente, l'organo di origine della lesione identificabile come rene dx. In b. a distanza di 2 mesi dall'inizio della terapia residua un versamento subcapsulare ma il rene presenta la sua struttura riconoscibile (immagini inviate online per consulto terapeutico).

cessità di una terapia di supporto intensiva sottolinea l'importanza di un coinvolgimento veterinario costante; tuttavia, il prolungato periodo in cui l'uso degli antivirali per la FIP è rimasto non autorizzato e/o addirittura illegale in Italia (come in molte altre parti d'Europa) ha generato una limitata familiarità dei clinici con gli effetti della terapia e ha creato una prassi di gestione del trattamento da parte dei proprietari spesso senza un'adeguata supervisione veterinaria.

Nella Tabella 8 sono riportate utili indicazioni, estrapolate dalle raccomandazioni ISFM e ABCD, per le terapie di supporto alle manifestazioni cliniche che più comunemente debilitano i gatti malati^{4,37,84,85,99}.

Interventi e procedure in gatti sotto trattamento per la FIP

Può capitare che un gatto sotto trattamento per la FIP debba essere sterilizzato e/o vaccinato o sottoposto a trattamenti antiparassitari, ma da più parti è stata sollevata preoccupazione riguardo alla possibilità di una recidiva della FIP a seguito di uno stress importante correlato a queste procedure. I dati della letteratura sembrano essere tranquillizzanti, ma suggeriscono di eseguire questi interventi con le dovute accortezze^{7,54,62,63,71,99}. Ecco quindi come comportarsi.

La **sterilizzazione/castrazione** dovrebbe idealmente essere eseguita almeno un mese dopo il completamento del trattamento, sulla base della risposta terapeutica, ma se possibile è meglio posticiparla anche di 3 mesi o ricorrere a una castrazione chimica. L'intervento non è comunque controindicato durante la terapia, soprattutto quando indicato da esigenze di benessere (es. calori stressanti per la gatta o per i proprietari) o da un rischio concreto di gravidanza perché in casa o in allevamento ci sono gatti maschi. L'intervento chirurgico, tuttavia, deve

essere programmato in un momento di stabilità clinica del paziente, ed è fortemente raccomandato che l'animale abbia almeno altre due settimane di terapia antivirale residua in modo da essere certi che abbia superato il potenziale stress indotto dalla procedura chirurgica. Infine, alcune gatte rimaste gravide durante la terapia hanno completato con successo la gestazione senza presentare complicazioni cliniche né per le madri né per i cuccioli (Stefano Bo, comunicazione personale).

Non sono disponibili informazioni precise relative alle **vaccinazioni** in gatti in terapia per la FIP, ma l'analisi dei casi finora trattati suggerisce che i gatti possano essere vaccinati in sicurezza dopo o durante un trattamento con remdesivir e GS-441524 senza causare ricadute della malattia.

Indicativamente, se un gatto è in salute, i vaccini possono essere somministrati durante il trattamento, in quanto questi composti sono antivirali e non immunosoppressori (a differenza dei corticosteroidi) e, pertanto, non si ritiene che possano interferire direttamente con la capacità del sistema immunitario di montare una risposta vaccinale.

Tuttavia, considerando i potenziali effetti non completamente noti degli antivirali sull'efficacia dei vaccini vivi attenuati (*Modified Live Vaccines*, MLV), come la quasi totalità dei vaccini core felini per panleucopenia, rinotracheite virale da herpesvirus e calicivirosi, se possibile la vaccinazione deve essere posticipata di almeno un mese dopo il completamento del trattamento farmacologico: questo ritardo serve anche a evitare che una potenziale reazione avversa al vaccino venga erroneamente interpretata come una ricaduta di FIP.

Per i gatti giovani che avevano concluso la prima serie vaccinale core prima della comparsa della malattia, si suggerisce la somministrazione di un'ulteriore dose vacci-

Tabella 8 - Trattamenti di supporto in gatti con FIP.

Manifestazione	Farmaco	Commenti	Raccomandazioni
Anemia	Vitamina B ₁₂	La via SC settimanale va preferita, ma è accettabile anche la via PO in caso di problemi con le iniezioni - dose 250 µg/gatto	-
Disidratazione	Soluzione fisiologica (NaCl) Soluzione Ringer lattato	In caso di grave disidratazione, possono essere necessari liquidi SC o EV; se necessario ripetere la fluidoterapia SC - è possibile e consigliato far somministrare liquidi SC a domicilio	-
Problemi respiratori		Se l'ascite o il versamento pleurico causano una respirazione affannosa, drenare solo la quantità di liquidi necessaria per far migliorare il gatto - non drenare tutto il liquido presente	-
Inflammatione, problemi oculari e neurologici, patologie immunomediate (es., IMHA)	Prednisolone	Agisce come antinfiammatorio o come immunosoppressore a seconda del dosaggio: - un <i>dosaggio antinfiammatorio</i> può essere utile (insieme agli antivirali) nel trattamento precoce di gravi segni neurologici e di uveite - un <i>dosaggio immunosoppressivo</i> può essere necessario per il trattamento dell'IMHA secondaria a FIP	Di solito non raccomandato Il trattamento topico può essere utilizzato in caso di uveite (FIP oculare) La via sistemica può essere utile in gatti con gravi segni neurologici (1 mg/kg/die) o con IMHA (1-2 mg/kg/die)
Inflammatione, dolore	Meloxicam	FANS molto utilizzato nei gatti, associato a un aumento della sopravvivenza a lungo termine se usato insieme all'IFN-omega ricombinante felino	Non usare in caso di anoressia o disidratazione,
Dolore al sito di inoculo, ansia, stress	Gabapentin	Ansiolitico/analgesico/sedativo utile in caso di iniezioni SC dolorose (es., remdesivir o vitamina B ₁₂)	50-100 mg PO/gatto circa 2 ore prima dell'iniezione SC
Nausea, anoressia	Mirtazapina	Oressizzante/antinausea utile per la prevenzione e il trattamento di vomito e nausea e come stimolante dell'appetito	Da usare prima e durante il trattamento alla dose di 2 mg/gatto/die per via transdermica all'interno del padiglione auricolare
Nausea e vomito, coinvolgimento intestinale, sospetta patologia pancreatica	Maropitant	Antiemetico ad ampio spettro	1 mg/kg/die SC, EV o PO come trattamento di supporto; in caso di nausea marcata raddoppiare il dosaggio
Nausea, vomito, difficoltà intestinali, ileo paralitico, peristalsi rallentata	Metoclopramide	Antiemetico/procinetico per prevenire e trattare nausea, vomito e ritardato svuotamento gastrico e per gestire l'ileo paralitico	0,25-0,5 mg/kg/8 ore EV, IM, SC o PO oppure 1-2 mg/kg EV nell'arco di 24 ore come infusione continua, più efficace del dosaggio in bolo

IMHA = Anemia emolitica immunomediata (*Immune Mediated Haemolytic Anemia*); FANS = Farmaco Antinfiammatorio Non Steroideo; SC = somministrazione sottocutanea; IM = somministrazione intramuscolare; EV = somministrazione endovenosa; PO = somministrazione per via orale

nale dopo il completamento del trattamento. Qualora si renda necessario un intervento urgente durante il trattamento a causa di un elevato rischio infettivo, la vaccinazione deve essere eseguita solo se il gatto è clinicamente stabile e sta mostrando una buona risposta alla terapia in corso.

In ogni caso, le vaccinazioni devono sempre essere somministrate sulla base di un'attenta valutazione del rischio di ogni singolo gatto come raccomandato da tutte le linee guida per la vaccinazione felina (es., WSAVA¹⁰⁹, AAHA/AAFP¹¹⁰ e ABCD¹¹¹).

In gatti sotto trattamento con remdesivir o GS-441524 non vi è alcuna controindicazione al **trattamento antiparassitario** di routine (sverminazione e antipulci). Per finire, se sono necessarie **visite e procedure veterinarie**, è opportuno ridurre al minimo la permanenza in clinica, e le procedure, i protocolli e la gestione del gatto devono essere adattati sulla base delle indicazioni delle CatFriendly Clinic (<https://icatcare.org/cat-friendly-clinic>) per ridurre lo stress del gatto.

Insuccessi terapeutici e ricadute

Il rischio di ricaduta nella terapia per la FIP felina merita particolare attenzione. Una “ricaduta” (o “recidiva” si definisce come la ricomparsa dei segni clinici di FIP dopo un periodo di apparente remissione successivo al trattamento. Tale evento può avvenire sia durante sia dopo il completamento della terapia, manifestandosi con il ritorno dei sintomi precedentemente osservati oppure con la comparsa di nuovi segni clinici.

Il trattamento della FIP con GS-441524 orale e remdesivir iniettabile presenta un tasso di sopravvivenza accertato intorno all'85%, ma le dosi ad oggi utilizzate si basano su valutazioni cliniche e non su dati sperimentali specifici, dati i diversi fenotipi con cui si può manifestare la FIP. Di fatto, alcuni casi considerati guariti o in remissione dopo il trattamento hanno presentato delle ricadute, con una frequenza variabile in funzione del tipo di terapia adottata, della forma clinica (umida o secca), della durata del trattamento e dell'aderenza al protocollo terapeutico.

Secondo diversi studi ed evidenze cliniche, circa il 10% dei gatti sottoposti a trattamento per la FIP va incontro a recidive, prevalentemente nelle prime settimane o nei primi mesi successivi alla conclusione della terapia. Tuttavia, tale percentuale può oscillare in funzione di molteplici fattori: per esempio, i gatti con forme neurologiche e/o oculari presentano un rischio maggiore di ricadute. Nella Tabella 9 sono riportati i principali fattori che contribuiscono alla comparsa di recidive dopo un trattamento di successo della FIP e i consigli per ridurre il rischio di ricadute.

Un recente studio di Cooke et al. (2025)¹¹² ha voluto indagare se il 15% di insuccessi terapeutici ottenuto in 190

gatti trattati con GS-441524 fosse inevitabilmente dovuto alla natura della FIP oppure a dosaggi insufficienti del farmaco. Dei 482 campioni raccolti, il 20% (96 campioni) ha mostrato basse concentrazioni di GS-441524: in 50 casi (52%) la causa è stata attribuita a uno scarso assorbimento del farmaco, mentre nei restanti 46 casi (48%) il motivo è stato ascritto a una dose troppo bassa dello stesso. Al contrario, 63 campioni (13%) mostravano concentrazioni di GS-441524 elevate: di queste, 32 (50,8%) erano dovute a un migliore assorbimento del farmaco, mentre 31 (49,2%) a dosaggi elevati di questo. Questi risultati hanno ribadito la necessità di fornire ai veterinari raccomandazioni personalizzate sul dosaggio, consigliando di iniziare sempre con una dose di almeno 10 mg/kg ogni 12 ore, da adattare poi in base al costante monitoraggio terapeutico (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM). Dei 177 gatti per i quali si avevano dati sulla sopravvivenza, 167 (94,3%) sono sopravvissuti: ciò indica che una scelta ponderata della dose può aumentare la percentuale di successo. Dal momento che il me-

Tabella 9 - Fattori che contribuiscono alla comparsa di recidive dopo un trattamento di successo della FIP e consigli per minimizzare il rischio di recidive.

Fattori che contribuiscono alla comparsa di recidive	
1	Durata insufficiente del trattamento - Cicli antivirali più brevi della durata raccomandata possono aumentare la probabilità di ricaduta La maggior parte dei protocolli suggerisce almeno 12 settimane di trattamento continuo, anche se in alcuni casi particolari possono essere sufficienti 6 settimane
2	Dosaggio inadeguato - Un dosaggio insufficiente, a causa sia di calcoli errati sia di dosi saltate, può permettere al virus di persistere e riemergere
3	Qualità del farmaco - L'uso di antivirali a bassa purezza o bassa concentrazione può portare a insuccessi terapeutici e/o ricadute
4	Forma di FIP - I gatti con forme neurologiche e/o oculari di FIP sono a maggior rischio di ricaduta a causa della difficoltà di raggiungere concentrazioni terapeutiche nel cervello e nei tessuti oculari data la presenza delle barriere emato-encefalica ed emato-oculare
5	Resistenza del virus - In alcuni casi, il virus può sviluppare resistenza al farmaco antivirale, portando a insuccessi terapeutici e/o ricadute
6	Condizioni di salute sottostanti - I gatti con sistema immunitario compromesso o con malattie concomitanti possono avere una risposta meno robusta alla terapia
Consigli per minimizzare il rischio di recidive	
1	Completare tutto il ciclo di terapia antivirale senza saltare le dosi
2	Seguire scrupolosamente le istruzioni del medico veterinario su dosaggi, controlli e test di laboratorio
3	Osservare attentamente il gatto per evidenziare eventuali nuovi sintomi, soprattutto nei primi mesi dopo la terapia
4	Gestire eventuali altre malattie che possono indebolire le difese immunitarie del soggetto guarito (es., infezioni da FIV e FeLV)

tabolismo del farmaco varia tra i soggetti affetti da FIP, non è possibile suggerire un regime unico di dosaggio: il TDM può permettere di individuare i pazienti che necessitano di modifiche nella dose, favorendo una terapia personalizzata e migliorando l'efficacia del trattamento. Cosa fare quindi in caso di ricaduta sospetta o reale? Il medico veterinario può consigliare la ripresa della terapia antivirale, spesso con un aumento del dosaggio o una durata maggiore del trattamento, in particolare nei casi di FIP neurologica e/o oculare. Per confermare la recidiva ed escludere altre patologie che possano mimarne i sintomi della FIP, possono essere indicati ulteriori approfondimenti diagnostici. Nel caso in cui la ricomparsa dei segni clinici si manifesti durante il primo ciclo terapeutico, è fortemente raccomandato rivalutare l'accuratezza della diagnosi iniziale.

Dopo una ricaduta, molti gatti possono comunque rispondere favorevolmente a un secondo ciclo di trattamento, soprattutto se la ricaduta viene individuata precocemente e affrontata in modo aggressivo. Tuttavia, la prognosi deve essere più cauta per i gatti con ricadute ripetute o per quelli con coinvolgimento neurologico^{3,7,89}.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Questa ampia review ha evidenziato come il trattamento

della peritonite infettiva felina sia in una fase di rapida e costante evoluzione, trainata dalla disponibilità e dalla legalizzazione di nuovi farmaci antivirali ad alta efficacia. È pertanto plausibile che, nel prossimo futuro, i protocolli terapeutici continuino a raffinarsi ed eventualmente anche cambiare. Sarà essenziale proseguire con studi che chiariscano pienamente il profilo farmacocinetico e gli effetti avversi a lungo termine del remdesivir e del suo metabolita attivo GS-441524, così come quelli di altri composti.

Indubbiamente, la sfida più grande per la ricerca futura risiede nello studio degli esiti a lungo termine della malattia e della terapia, un'indagine che è ancora in fase iniziale a causa del recente avvento e della ancor più recente legalizzazione degli attuali antivirali a disposizione del medico veterinario.

La terapia della FIP ha migliorato notevolmente le prospettive di vita per molti gatti, ma il rischio di ricadute persiste: essere consapevoli dei fattori che possono favorire la comparsa di recidive, seguire con attenzione i protocolli terapeutici e monitorare scrupolosamente ogni singola situazione aiuta ad aumentare le possibilità di una remissione duratura.

L'obiettivo finale resta quindi l'ulteriore ottimizzazione della cura e la conseguente riduzione dei tassi di ricadute e di mortalità, garantendo al contempo la massima sicurezza e la migliore qualità di vita per il paziente felino.

PUNTI CHIAVE

- Fino a poco tempo fa, la peritonite infettiva felina (*Feline Infectious Peritonitis*, FIP) era universalmente considerata una malattia incurabile e fatale. La svolta si è avuta con la scoperta degli straordinari effetti del GS-441524, il metabolita attivo del remdesivir, un analogo nucleosidico iniettabile originariamente sviluppato dall'azienda americana Gilead Sciences e ampiamente utilizzato in medicina umana durante la pandemia di COVID-19.
- Per tale prodotto non è mai stata richiesta una licenza veterinaria, anzi: Gilead Sciences, una delle più grandi aziende biofarmaceutiche al mondo specializzata in antivirali, ha rifiutato di concedere la licenza per l'uso veterinario di questa promettente molecola (verosimilmente per ragioni di strategia aziendale e di brevetti). Come conseguenza, moltissimi proprietari di gatti, disperati, hanno dovuto ricorrere all'acquisto, generalmente online via internet in un fiorente mercato nero, di integratori orali e iniettabili non autorizzati contenenti remdesivir o GS-441524 in quantità non sempre note.
- Di conseguenza, il conflitto tra la possibilità di offrire una cura salvavita per una malattia storicamente mortale e la reale illegalità, derivante dall'approvvigionamento, dalla dispensazione e dalla somministrazione di farmaci non registrati, ha rappresentato fino a poco tempo fa un arduo e profondo dilemma etico per i medici veterinari e in misura minore anche per i proprietari.
- Oggi però la situazione è cambiata ed entrambe le molecole sono state autorizzate anche in Italia per l'uso veterinario per il trattamento della FIP (il remdesivir per uso EV e il GS-441524 come preparazione galenica magistrale per uso orale). Questa regolarizzazione consentirà finalmente un coinvolgimento ufficiale e sicuro dei medici veterinari, permettendo un'attenta valutazione dell'efficacia e degli effetti del trattamento su basi legali e cliniche solide.

The therapeutic approach to feline infectious peritonitis (FIP): A paradigm shift

Summary

Feline Infectious Peritonitis (FIP), historically considered a death sentence for cats, is undergoing a radical shift in its therapeutic paradigm. This review analyzes the evolution of the clinical approach, tracing back often-failed past treatments (corticosteroids, interferon) and focusing on the introduction of nucleoside analogs, particularly GS-441524, a metabolite of remdesivir. These drugs can achieve cure rates exceeding 85%, associated with generally limited adverse effects. The clinical and clinicopathological response to such treatments is often rapid and predictive of long-term success. This article examines the phase of the arduous ethical-legal dilemma generated by the lack for a long time of veterinary licensing for these molecules, which drove cat owners towards the unauthorized online black market for drug procurement. The article highlights their current regularization in Italy, where both remdesivir (for IV use) and GS-441524 (for oral use as a compounded master preparation) are now authorized, allowing the full and official involvement of the veterinary practitioner in FIP care. The discussion emphasizes the crucial importance of intensive and individualized supportive therapy in every protocol, including minimizing stress during elective procedures, and of a consultation with owners, discussing the implications of these life-saving therapies, particularly in terms of commitment and cost. Treatment must be preceded by an accurate diagnosis and must be personalized based on the response of each individual cat, as well as the owners' compliance and needs. The content reflects the information available at the review's publication date, but periodic updates are recommended based on the evolving evidence, clinical experience and ministerial authorizations. In conclusion, the article projects research toward the future, underscoring the urgent need for prospective studies to define optimal protocols (e.g., duration of 42 vs 84 days, treatment of neurological and ocular forms) and to clarify the outcomes and long-term effects of treatment in this new era of feline medicine. For details on the diagnostic modalities of FIP, please refer to the in-depth article by Stefano Bo and Gabriele Ratti, also published in *Veterinaria* in the April 2025 issue.

BIBLIOGRAFIA

- Bo S, Ratti G. La peritonite infettiva felina, manifestazioni cliniche e diagnosi. *Veterinaria* 39: 69-87, 2005.
- Ermakov A, Lipilkina T, Lipilkin P, et al. Feline coronavirus infection. *E3S Web of Conferences* 273: 02025, 2021.
- Advisory Board on Cat Diseases. ABCD Feline Coronavirus & Feline Infectious Peritonitis guidelines. ABCD Guideline with literature review. 2022. <https://www.abcdcatsvets.org/wp-content/uploads/2022/12/ABCD-FCoV-FIP-Guidelines-April-2022.pdf> (accessed 18 Aug2025).
- Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, et al. Feline Infectious Peritonitis: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 11: 594-604, 2009.
- Diaz JV, Poma R. Diagnosis and clinical signs of feline infectious peritonitis in the central nervous system. *Canadian Veterinary Journal* 50: 1091-1093, 2009.
- Hartmann K. Feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 35: 39-79, 2005.
- Tasker S, Addie DD, Egberink H, et al. Feline Infectious Peritonitis: European ABCD Guidelines. *Viruses* 15: 1847, 2023.
- Felten S, Hartmann K. Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis: A Review of the Current Literature. *Viruses* 11: 1068, 2019.
- Thayer V, Gogolski S, Felten S, et al. 2022 AAEP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 24: 905-933, 2022.
- ISFM. Feline infectious peritonitis 2: diagnosis. *ISFM Clinical Protocol*. 2021; 1-3.
- ABCD. ABCD tool - FIP: diagnostic approach. *FACTSHEETS & TOOLS*. 2021; 1-4.
- Pedersen NC. Neurological and ocular FIP. 2023. <https://www.sockfip.org/2021-dr-pedersen-new-years-update-neurological-ocular-fip/> (accessed 20 Aug2025).
- Gülersoy E, Ok M, Üney K, et al. Intestinal injury and vasculitis biomarkers in cats with feline enteric coronavirus and effusive feline infectious peritonitis. *Veterinary Medicine and Science* 9: 2420-2429, 2023.
- Malbon AJ, Fonfara S, Meli ML, et al. Feline Infectious Peritonitis as a Systemic Inflammatory Disease: Contribution of Liver and Heart to the Pathogenesis. *Viruses* 11: 1144, 2019.
- Hartmann K, Ritz S. Feline Infection Peritonitis - Clinical case. In: De Mari K (ed). *Veterinary Interferon Handbook*. Virbac: Carros, France, 2008, pp 147-153.
- Paltrinieri S. Approcciamo la FIP: diagnosi e clinica della malattia. In: *SCI-VAC* (ed). 4° Itinerario di Medicina Felina GPCert (Felp) 2022-2024. Cremona, 2023, pp 1-94.
- Paltrinieri S, Grieco V, Comazzi S, et al. Laboratory Profiles in Cats with Different Pathological and Immunohistochemical Findings Due to Feline Infectious Peritonitis (FIP). *Journal of Feline Medicine & Surgery* 3: 149-15, 2001.
- Stranieri A, Giordano A, Bo S, et al. Frequency of electrophoretic changes consistent with feline infectious peritonitis in two different time periods (2004-2009 vs 2013-2014). *Journal of Feline Medicine & Surgery* 19: 880-887, 2017.
- Addie D, Silveira C, Aston C, et al. Alpha-1 Acid Glycoprotein Reduction Differentiated Recovery from Remission in a Small Cohort of Cats Treated for Feline Infectious Peritonitis. *Viruses* 14: 744, 2022.
- Romanelli P, Bertazzolo W, Prisciandaro A, et al. Measurement of Feline Alpha-1 Acid Glycoprotein in Serum and Effusion Using an ELISA Method: Analytical Validation and Diagnostic Role for Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens* 13: 289, 2024.
- Helfer-Hungerbuehler AK, Spiri AM, Meli T, et al. Alpha-1-Acid Glycoprotein Quantification via Spatial Proximity Analyte Reagent Capture Luminescence Assay: Application as Diagnostic and Prognostic Marker in Serum and Effusions of Cats with Feline Infectious Peritonitis Undergoing GS-441524 Therapy. *Viruses* 16: 791, 2024.
- Dunbar D, Kwok W, Graham E, et al. Diagnosis of non-effusive feline infectious peritonitis by reverse transcriptase quantitative PCR from mesenteric lymph node fine-needle aspirates. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 21: 910-921, 2019.
- Emmler L, Felten S, Matiassek K, et al. Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 22: 791-799, 2020.
- Kobialka RM, Ceruti A, Bergmann M, et al. Molecular Detection of Feline Coronavirus Based on Recombinase Polymerase Amplification Assay. *Pathogens* 10: 1237, 2021.
- Felten S, Hartmann K, Doerfelt S, et al. Immunocytochemistry of mesenteric lymph node fine-needle aspirates in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 31: 210-216, 2019.
- Gruendl S, Matiassek K, Matiassek L, et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid immunocytochemistry for diagnosis of feline infectious peritonitis manifesting in the central nervous system. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 19: 576-585, 2017.
- Moyadee W, Sunpongsoi S, Choowongkomon K, et al. Feline infectious peritonitis: A comprehensive evaluation of clinical manifestations, laboratory diagnosis, and therapeutic approaches. *Journal of Advanced Vet-*

- erinary and Animal Research 1, 2024.
28. Tanaka Y, Sato Y, Takahashi D, *et al.* Treatment of a case of feline infectious peritonitis with cyclosporin A. *Veterinary Record Case Reports* 3. doi:10.1136/vetreccr-2014-000134, 2015.
 29. Ritz S, Egberink H, Hartmann K. Effect of Feline Interferon-Omega on the Survival Time and Quality of Life of Cats with Feline Infectious Peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 1193-1197, 2007.
 30. Ishida T, Shibana A, Tanaka S, *et al.* Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 6: 107-109, 2004.
 31. Mochizuki M, Nakatani H, Yoshida M. Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. *Veterinary Microbiology* 39: 145-152, 1994
 32. Doki T, Yabe M, Takano T, *et al.* Differential induction of type I interferon by type I and type II feline coronaviruses in vitro. *Research in Veterinary Science* 120: 57-62, 2018.
 33. Addie D, Covell-Ritchie J, Jarrett O, *et al.* Rapid Resolution of Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis Uveitis with an Oral Adenosine Nucleoside Analogue and Feline Interferon Omega. *Viruses* 12: 1216, 2020.
 34. Delaplace M, Huet H, Gambino A, *et al.* Feline Coronavirus Antivirals: A Review. *Pathogens* 10: 1150, 2021.
 35. Weiss RC, Cox NR, Martinez ML. Evaluation of free or liposome-encapsulated ribavirin for antiviral therapy of experimentally induced feline infectious peritonitis. *Research in Veterinary Science* 55: 162-172, 1993.
 36. Addie DD, Ishida T. Feline infectious peritonitis: therapy and prevention. In: Bonagura JD, TDC (ed). *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Saunders, Elsevier, 2008, pp 1295-1299.
 37. Taylor S, Chan DL, Villaverde C, *et al.* 2022 ISFM Consensus Guidelines on Management of the Inappetent Hospitalised Cat. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 24: 614-640, 2022.
 38. Dall'Ara P. Vaccini e vaccinazioni degli animali da compagnia. 2nd ed. EDRA: Milano, 2024.
 39. Tsai H-Y, Chueh L-L, Lin C-N, *et al.* Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 13: 74-80, 2011.
 40. Addie D, Bo S, Buonavoglia C, *et al.* *Veterinary Interferon Handbook*. 2nd ed. Virbac: Carros, France, 2008.
 41. Addie DD. Feline Infection Peritonitis - the disease. In: De Mari K (ed). *Veterinary Interferon Handbook*. Virbac: Carros, France, 2008.
 42. Decaro N, Lauzi S, Paltrinieri S. Controllo della peritonite infettiva felina? La prevenzione è tutto. *La Settimana Veterinaria* 1270: 34-37, 2023.
 43. erná P, Ayoub A, Baylor C, *et al.* Retrospective Survival Analysis of Cats with Feline Infectious Peritonitis Treated with Polypreryl Immunostimulant That Survived over 365 Days. *Pathogens* 11: 881, 2022.
 44. Legendre AM, Bartges JW. Effect of Polypreryl Immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 11: 624-626, 2009.
 45. Legendre AM, Kuritz T, Galyon G, *et al.* Polypreryl Immunostimulant Treatment of Cats with Presumptive Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis in a Field Study. *Frontiers in Veterinary Science* 4. doi:10.3389/fvets.2017.00007, 2017.
 46. Pedersen NC. Current prospects for prevention and treatment of feline infectious peritonitis. In: EveryCat Health Foundation, Winn Feline Foundation (eds). *Ending FIP - Is There Hope? 39th Annual Symposium on Feline Health*. Winn Feline Foundation: Chicago, 2017.
 47. Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, *et al.* Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 21: 271-281, 2019.
 48. Murphy BG, Perron M, Murakami E, *et al.* The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Veterinary Microbiology* 219: 226-233, 2018.
 49. Li Y, Cao L, Li G, *et al.* Remdesivir Metabolite GS-441524 Effectively Inhibits SARS-CoV-2 Infection in Mouse Models. *Journal of Medicinal Chemistry* 65: 2785-2793, 2022.
 50. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, *et al.* Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Central Science* 6: 672-683, 2020.
 51. Green J, Syme H, Tayler S. Thirty two cats with effusive or non-effusive feline infectious peritonitis treated with a combination of remdesivir and GS 441524. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37: 1784-1793, 2023.
 52. Coggins SJ, Norris JM, Malik R, *et al.* Outcomes of treatment of cats with feline infectious peritonitis using parenterally administered remdesivir, with or without transition to orally administered <sc>GS</sc>. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37: 1772-1783, 2023.
 53. Cosaro E, Pires J, Castillo D, *et al.* Efficacy of Oral Remdesivir Compared to GS-441524 for Treatment of Cats with Naturally Occurring Effusive Feline Infectious Peritonitis: A Blinded, Non-Inferiority Study. *Viruses* 15: 1680, 2023.
 54. Taylor SS, Coggins S, Barker EN, *et al.* Retrospective study and outcome of 307 cats with feline infectious peritonitis treated with legally sourced veterinary compounded preparations of remdesivir and GS-441524 (2020-2022). *Journal of Feline Medicine & Surgery* 25. doi: 10.1177/1098612X231194460, 2023.
 55. Ministero della Salute. Impiego del farmaco Veklury a base di remdesivir per la peritonite infettiva felina. Circolare ministeriale. 2025. https://www.anmvioggi.it/images/CIRCOLARE_AUTORIZZAZIONE_VEKLURY.pdf (accessed 14 Sep2025).
 56. ANMVI. Ministero della Salute - FIP, autorizzato Veklury in deroga: la circolare. ANMVI oggi. 2025. <https://www.anmvioggi.it/in-evidenza/77540-fip-autorizzato-veklury-in-deroga-la-circolare.html> (accessed 14 Sep2025).
 57. Amirian ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health* 9: 100128, 2020.
 58. Dickinson PJ, Bannasch M, Thomasy SM, *et al.* Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS 441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34: 1587-1593, 2020.
 59. Weiss RC, Cox NR, Boudreaux M. K. Toxicologic effects of ribavirin in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 16: 301-316, 1993.
 60. Krentz D, Zenger K, Alberer M, *et al.* Curing Cats with Feline Infectious Peritonitis with an Oral Multi-Component Drug Containing GS-441524. *Viruses* 13: 2228, 2021.
 61. Jones S, Novicoff W, Nadeau J, *et al.* Unlicensed GS-441524-Like Antiviral Therapy Can Be Effective for at-Home Treatment of Feline Infectious Peritonitis. *Animals* 11: 2257, 2021.
 62. Gokalsing E, Ferrolho J, Gibson MS, *et al.* Efficacy of GS-441524 for Feline Infectious Peritonitis: A Systematic Review (2018-2024). *Pathogens* 14: 717, 2025.
 63. Taylor S, Tasker S, Barker E, *et al.* An update on the treatment of feline infectious peritonitis. *International Cat Care (icatcare)* https://icatcare.org/resources/icatcare_fipupdate_july25.pdf (accessed 18 Aug2025), 2025.
 64. Cook S, Wittenburg L, Yan VC, *et al.* An Optimized Bioassay for Screening Combined Anticoronaviral Compounds for Efficacy against Feline Infectious Peritonitis Virus with Pharmacokinetic Analyses of GS-441524, Remdesivir, and Molnupiravir in Cats. *Viruses* 14: 2429, 2022.
 65. Katayama M, Uemura Y. Therapeutic Effects of Mutian® Xraphconn on 141 Client-Owned Cats with Feline Infectious Peritonitis Predicted by Total Bilirubin Levels. *Veterinary Sciences* 8: 328, 2021.
 66. Gunn-Moore D, Barker E, Taylor S, *et al.* An update on treatment of FIP in the UK. *Vet Times* 2022. <https://www.vettimes.com/clinical/small-animal/an-update-on-treatment-of-fip-in-the-uk-cpdpfip> (accessed 18 Aug2025).
 67. Yin Y, Li T, Wang C, Liu X, *et al.* A retrospective study of clinical and laboratory features and treatment on cats highly suspected of feline infectious peritonitis in Wuhan, China. *Scientific Reports* 11: 5208, 2021.
 68. Katayama M, Uemura Y. Prognostic Prediction for Therapeutic Effects of Mutian on 324 Client-Owned Cats with Feline Infectious Peritonitis Based on Clinical Laboratory Indicators and Physical Signs. *Veterinary Sciences* 10: 136, 2023.
 69. Lv J, Bai Y, Wang Y, *et al.* Effect of GS-441524 in combination with the 3C-like protease inhibitor GC376 on the treatment of naturally transmitted feline infectious peritonitis. *Frontiers in Veterinary Science* 9. doi:10.3389/fvets.2022.1002488, 2022.
 70. Roy M, Jacque N, Novicoff W, *et al.* Unlicensed Molnupiravir is an Effective Rescue Treatment Following Failure of Unlicensed GS-441524-like Therapy for Cats with Suspected Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens* 11: 1209, 2022.
 71. Taylor S, Tasker S, Gunn-Moore D, *et al.* An update on treatment of FIP

- using antiviral drugs in 2024: growing experience but more to learn. FIP Vet UK. <https://fipcatsuk.com/wp-content/uploads/2024/07/VetGuide-1.pdf> (accessed 18 Aug2025), 2024.
72. Sase O. Molnupiravir treatment of 18 cats with feline infectious peritonitis: A case series. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37: 1876-1880, 2023.
 73. Sase O, Iwami T, Sasaki T, *et al.* GS-441524 and molnupiravir are similarly effective for the treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Frontiers in Veterinary Science* 11. doi:10.3389/fvets.2024.1422408, 2024.
 74. Attipa C, Gunn Moore D, Mazeri S, *et al.* Concerning feline infectious peritonitis outbreak in Cyprus. *Veterinary Record* 192: 449-450, 2023.
 75. Agence France-Presse in Nicosia. Cypriot cats to get human Covid drugs after thousands die of feline variant. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/world/2023/aug/03/cyprus-cats-to-be-given-human-covid-medications-after-thousands-die-from-feline-variant> (accessed 25 Nov2025), 2023.
 76. Smith H. Cyprus to begin treating island's sick cats with anti-Covid pills. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/world/2023/aug/10/cyprus-begins-treating-islands-sick-cats-with-anti-covid-pills> (accessed 25 Nov2025), 2023.
 77. EMA. Parere negativo sull'autorizzazione all'immissione in commercio di Lagevrio (molnupiravir). https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616529/Questions_answers_lagevrio-molnupiravir_it.pdf (accessed 25 Nov2025), 2023.
 78. Sanderson T, Hisner R, Donovan-Banfield I, *et al.* A molnupiravir-associated mutational signature in global SARS-CoV-2 genomes. *Nature* 623:594-600, 2023.
 79. Kim Y, Mandadapu SR, Groutas WC, *et al.* Potent inhibition of feline coronaviruses with peptidyl compounds targeting coronavirus 3C-like protease. *Antiviral Research* 97: 161-168, 2013.
 80. Pedersen NC, Kim Y, Liu H, *et al.* Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 20: 378-392, 2018.
 81. Coggins SJ, Govendir M, Norris JM, *et al.* Pharmacokinetics of GS 441524 following intravenous remdesivir in six cats and results of therapeutic drug monitoring during treatment of feline infectious peritonitis: 22 cases (2021-2024). *Journal of Small Animal Practice* 66: 495-506, 2025.
 82. erná P, Wittenburg L, Hawley J, *et al.* Pharmacokinetics of Molnupiravir in Cats with Naturally Occurring Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens* 14: 666, 2025.
 83. Larson K, Hart E, Negash R, *et al.* Prospective Analysis of Clinicopathologic Correlates of At-Home Feline Infectious Peritonitis Treatment Using GS-441524. *Pathogens* 14: 507, 2025.
 84. ISFM. An update on treatment of feline infectious peritonitis in the UK. *ISFM Clinical Protocol*. 1-7, 2023.
 85. Taylor S, Tasker S, Gunn-Moore D, *et al.* An update on a treatment of feline infectious peritonitis in the UK (updated December 2021). *ISFM Clinical Protocol* 2021.
 86. Taylor S, Tasker S, Gunn-Moore D, *et al.* An update on treatment of feline infectious peritonitis in the UK. *Vet Times* 8-11, 2021.
 87. Tasker S, Addie DD, Egberink H, *et al.* Feline Infectious Peritonitis: European ABCD Guidelines. *Viruses* 15: 1847, 2023.
 88. Taylor S, Tasker S, Gunn-Moore D, *et al.* An update on treatment of feline infectious peritonitis in the UK. *Vet Times* 8-11, 2021.
 89. Taylor S, Tasker S, Barker E, *et al.* An update on the treatment of feline infectious peritonitis. *International Cat Care (icatcare)* https://icatcare.org/resources/icatcare_fipupdate_july25.pdf (accessed 18 Aug2025), 2025.
 90. Addie DD, Bellini F, Covell-Ritchie J, *et al.* Stopping Feline Coronavirus Shedding Prevented Feline Infectious Peritonitis. *Viruses* 15: 818, 2023.
 91. Krentz D, Zwicklbauer K, Felten S, *et al.* Clinical Follow-Up and Postmortem Findings in a Cat That Was Cured of Feline Infectious Peritonitis with an Oral Antiviral Drug Containing GS-441524. *Viruses* 14: 2040, 2022.
 92. Kent AM, Guan S, Jacque N, *et al.* Unlicensed antiviral products used for the at-home treatment of feline infectious peritonitis contain GS-441524 at significantly different amounts than advertised. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 262: 489-497, 2024.
 93. Meli ML, Spiri AM, Zwicklbauer K, *et al.* Fecal Feline Coronavirus RNA Shedding and Spike Gene Mutations in Cats with Feline Infectious Peritonitis Treated with GS-441524. *Viruses* 14: 1069, 2022.
 94. Kipar A, Meli ML, Baptiste KE, *et al.* Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *Journal of General Virology* 91: 1698-1707, 2010.
 95. Mustafa-Kamal F, Liu H, Pedersen NC, *et al.* Characterization of antiviral T cell responses during primary and secondary challenge of laboratory cats with feline infectious peritonitis virus (FIPV). *BMC Veterinary Research* 15: 165, 2019.
 96. Zuzzi-Krebitz A-M, Buchta K, Bergmann M, *et al.* Short Treatment of 42 Days with Oral GS-441524 Results in Equal Efficacy as the Recommended 84-Day Treatment in Cats Suffering from Feline Infectious Peritonitis with Effusion—A Prospective Randomized Controlled Study. *Viruses* 16: 1144, 2024.
 97. Zwicklbauer K, Grassl P, Alberer M, *et al.* Whole blood RNA profiling in cats dissects the host immunological response during recovery from feline infectious peritonitis. *PLoS ONE* 20: e0332248, 2025.
 98. Buchta K, Friederich J, Zuzzi-Krebitz A-M, *et al.* Myocarditis in Cats with Feline Infectious Peritonitis Can Be Cured with GS-441524 and Symptomatic Cardiovascular Treatment. *Animals* 15: 1660, 2025.
 99. Tasker S. Feline Infectious Peritonitis (FIP) Guideline. 2025 Full-length extended 1-134, 2025.
 100. Buchta K, Zuzzi-Krebitz A-M, Bergmann M, *et al.* Unexpected Clinical and Laboratory Observations During and After 42-Day Versus 84-Day Treatment with Oral GS-441524 in Cats with Feline Infectious Peritonitis with Effusion. *Viruses* 17: 1181, 2025.
 101. Allinder M, Tynan B, Martin C, *et al.* Uroliths composed of antiviral compound <sc>GS</sc> 441524 in 2 cats undergoing treatment for feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 38: 370-374, 2024.
 102. Mateos González M, Sierra Gonzalo E, Casado Lopez I, *et al.* The Prognostic Value of Eosinophil Recovery in COVID-19: A Multicentre, Retrospective Cohort Study on Patients Hospitalised in Spanish Hospitals. *Journal of Clinical Medicine* 10: 305, 2021.
 103. Pham HT, Mai-Phan T-A, Vu AK, *et al.* Clinical use of remdesivir in COVID-19 treatment: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 13: e070489, 2023.
 104. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* doi:10.1002/14651858.CD014962.pub2, 2023.
 105. Spiri AM, Wenk J, de Witt Curtius CC, *et al.* Confirmation: 42 days of GS-441524 therapy are sufficient for successful feline infectious peritonitis treatment. In: ISCAID Symposium 2024. ISCAID: Vancouver (Canada), 2024, p 37.
 106. Buchta K, Zuzzi-Krebitz AM, Zwicklbauer K, *et al.* Ein-Jahres-Follow-Up von Katzen nach Therapie der feline infektiösen Peritonitis mit oralem GS-441524 für 42 versus 84 Tage. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere* 53: 57-57, 2025.
 107. Tasker S. GUIDELINE for Feline Infectious Peritonitis. 2009 updated version. 2025. <https://www.abcdcatsvets.org/guideline-for-feline-infectious-peritonitis/> (accessed 19 Aug2025).
 108. Yoshida S, Sugawara-Suda M, Sasaoka K, *et al.* Evaluation of the course of improvement with molnupiravir treatment for feline infectious peritonitis. *Canadian Veterinary Journal* 66: 546-554, 2025.
 109. Squires R, Crawford C, Marcondes M, *et al.* Linee guida 2024 per la vaccinazione del cane e del gatto - stilate dal Vaccination Guidelines Group (VGG) della World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) - Traduzione e adattamento alla situazione italiana a cura di Paola Dall'Ara https://wsava.org/wp-content/uploads/2025/02/WSAVA_25_WEB_final-version.pdf (accessed 9 Nov2025), 2024.
 110. Stone AE, Brummet GO, Carozza EM, *et al.* 2020 AAHA/AAFP Feline Vaccination Guidelines. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 22: 813-830, 2020.
 111. Advisory Board on Cat Diseases (ABCD). Vaccination recommended for cats according to lifestyle. http://www.abcdcatsvets.org/wp-content/uploads/2020/03/Tool_Vaccine-recommendations_Feb2020.pdf (accessed 5 Jan2023), 2020.
 112. Cooke S, Hammond R, Gunn-Moore D. Can the 15% mortality rate for cats with FIP being treated with GS-441524 be reduced? The use of therapeutic drug monitoring (TDM) to identify cats requiring dosage modifications. In: *International Cat Care* (ed). World Feline Congress 2025. 2025.