



Sistema Socio Sanitario



Pathogenesis and prevention of non-primary human cytomegalovirus infection (FRRB 2015-043)

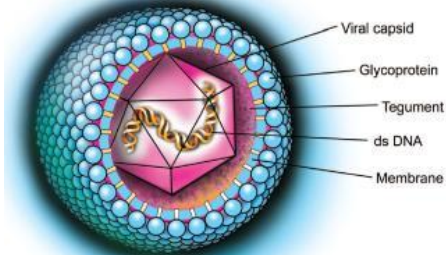
LA MEDICINA DI PRECISIONE

06 Luglio 2018 - Milano

HERPESVIRIDAE

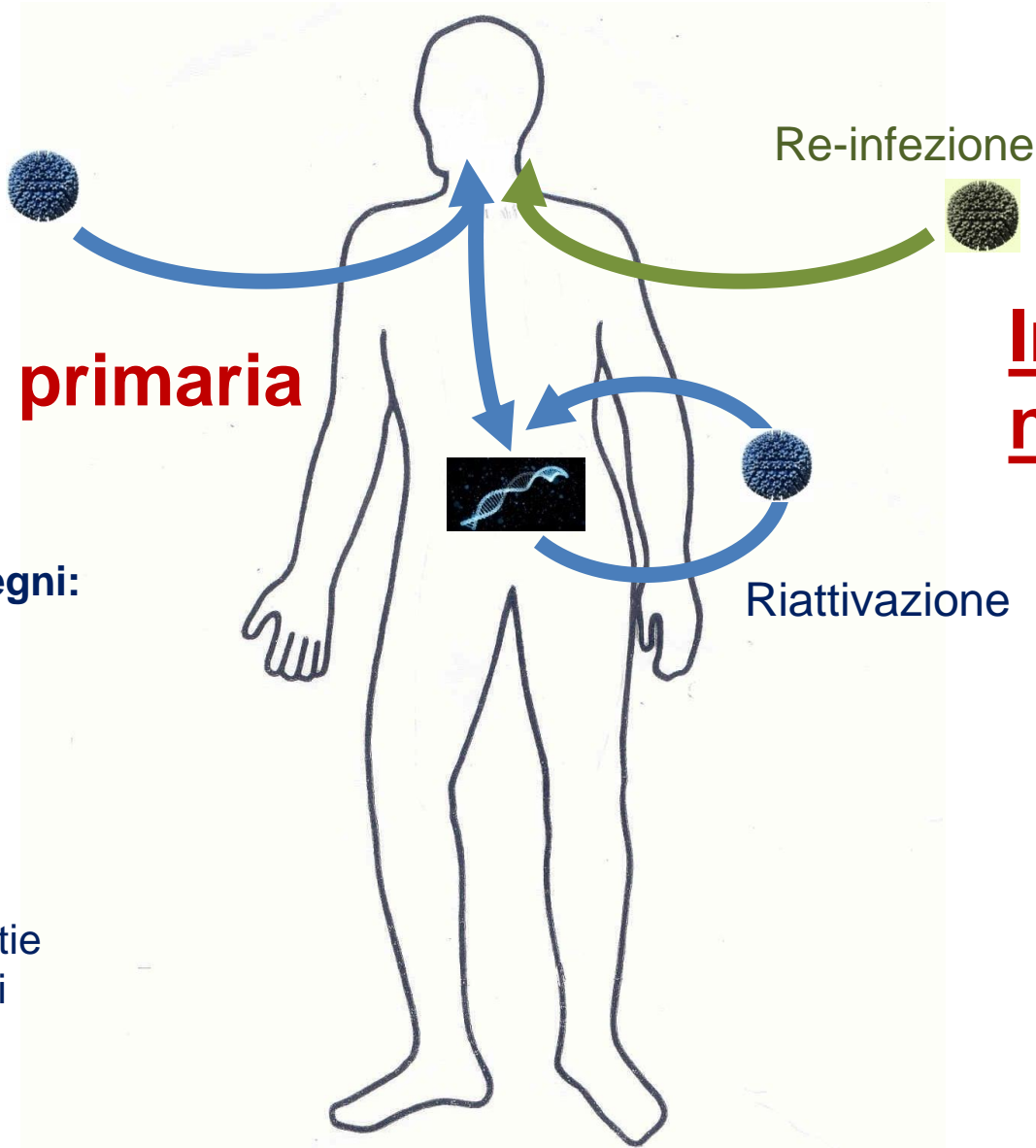
alfa-herpesvirus: Herpes Simplex Virus 1 (HHV-1)
Herpes Simplex Virus 2 (HHV-2)
Varicella Zoster Virus (HHV-3)

beta-herpesvirus: Human Cytomegalovirus (HHV-5)
Human Herpes Virus 6A (HHV-6A)
Human Herpes Virus 6B (HHV-6B)
Human Herpes Virus 7 (HHV-7)



HCMV Human Cytomegalovirus

gamma-herpesvirus: Epstein-Barr Virus (HHV-4)
Human Herpes Virus 8 (HHV-8)



Infezione primaria

Sintomi e segni:

- febbre
- cefalea
- astenia
- mialgia
- faringite
- linfadenopatie
- ↑transaminasi
- linfocitosi

Infezione non-primaria

Sintomi e segni:
assenti

Latenza

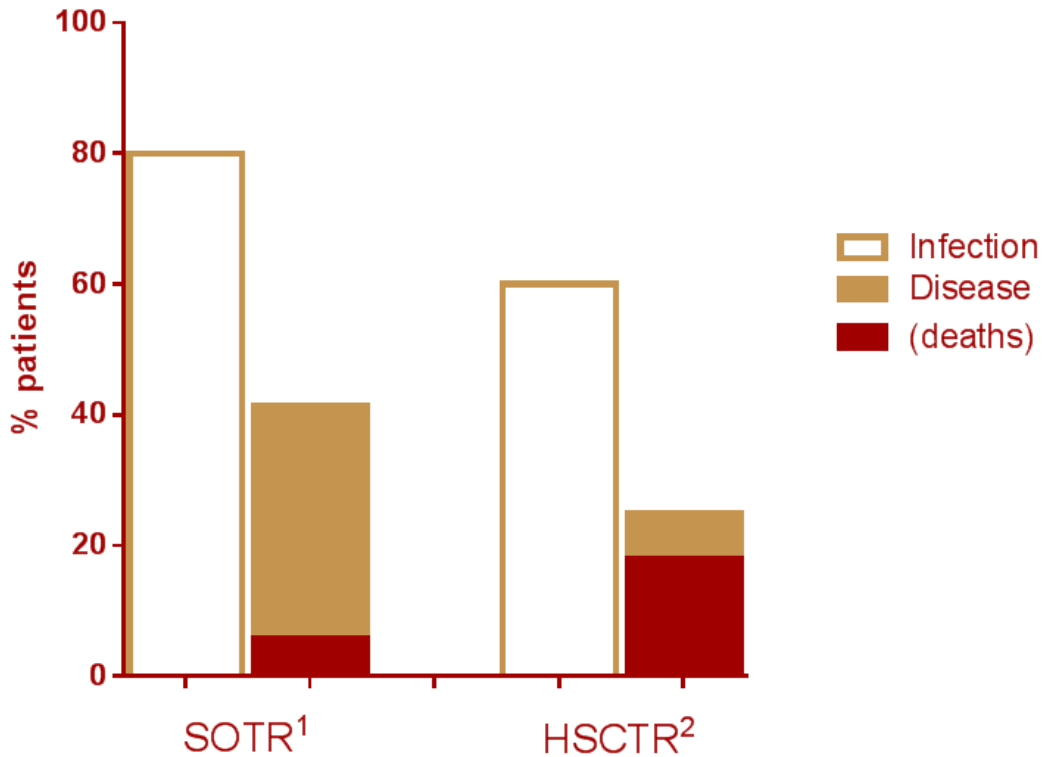
Fattori di rischio per lo sviluppo di gravi malattie in seguito all'infezione da citomegalovirus (HCMV)

Sistema immunitario compromesso/immaturo

-Pazienti sottoposti a trapianto

-Infezione durante la vita fetale

Infezione da HCMV nel trapiantato



- Sindrome sistemica
- Polmonite
- Malattia gastrointestinale
- Epatite
- Retinite

¹Rubin et al., *Transplantation* 1977; 24:458-64; Rubin RH. *Rev Infect Dis.* 1990;12:S754-66. Hibberd PL, et al., *Ann Intern Med* 1995;123:18-26; Grossi et al., *Transplantation* 1995; 59:47-51.

²Meyers et al., *JID* 1986; 153:478-88; Meyers et al., *NEJM* 1991; 325:1601-7; Einsele et al., *Blood* 1995; 86:2815-20.

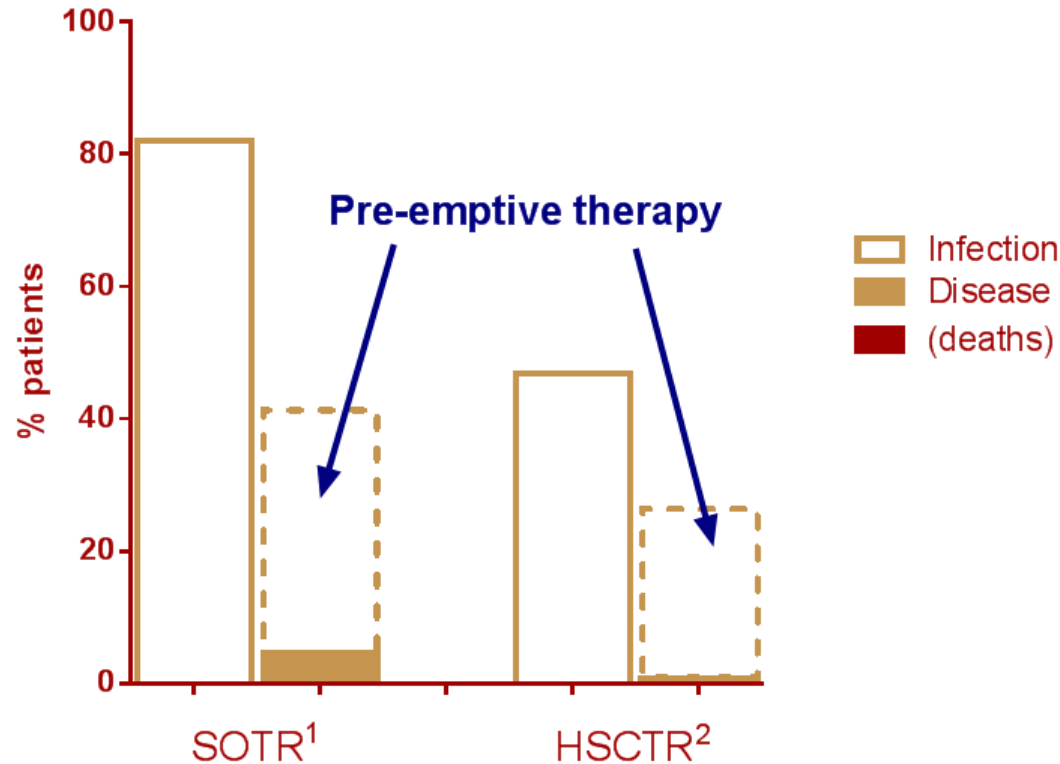
Prevenzione della malattia da HCMV nel trapiantato

Profilassi: trattamento con farmaci antivirali di tutti i pazienti riceventi trapianto per 6-12 mesi

Terapia pre-sintomatica: monitoraggio settimanale per la ricerca di HCMV nel sangue di tutti i pazienti riceventi trapianto; trattamento con farmaci antivirali quando si rileva l'infezione, prima che compaia la malattia

Efficacia della terapia pre-sintomatica (pre-emptive)

499 patients transplanted in the period 2003-2009 (D-/R- patients excluded)



¹including 233 heart, lung and kidney recipients (Gerna et al, Antiviral Therapy, 2007; 12:63-72; Am J Transplant 2011;11:2463-71)

²including 262 adult and pediatric patients (Lillieri et al, Blood 2007, 110:2757-60; Gerna et al., Bone Marrow Transplant. 2008; 41:873-9; Lillieri et al., PLoS One 2012;7:e41648)

Prevenzione della malattia da HCMV nel trapiantato

Profilassi: trattamento con farmaci antivirali di tutti i pazienti riceventi trapianto per 6-12 mesi

Terapia pre-sintomatica: monitoraggio settimanale per la ricerca di HCMV nel sangue di tutti i pazienti riceventi trapianto; trattamento con farmaci antivirali quando si rileva l'infezione, prima che compaia la malattia

Problemi:

- Costo del farmaco
- Tossicità del farmaco
- Necessità di eseguire prelievi settimanali

Anche nei pazienti che non necessitano di trattamento antivirale perché mantengono una risposta immune protettiva

Progetto FRRB_Virological and immunological management of HCMV infection in transplant recipients

- Studio prospettico su 70 pazienti riceventi trapianto di cellule staminali emopoietiche
- Studio prospettico su 70 pazienti riceventi trapianto di cuore, polmone, rene

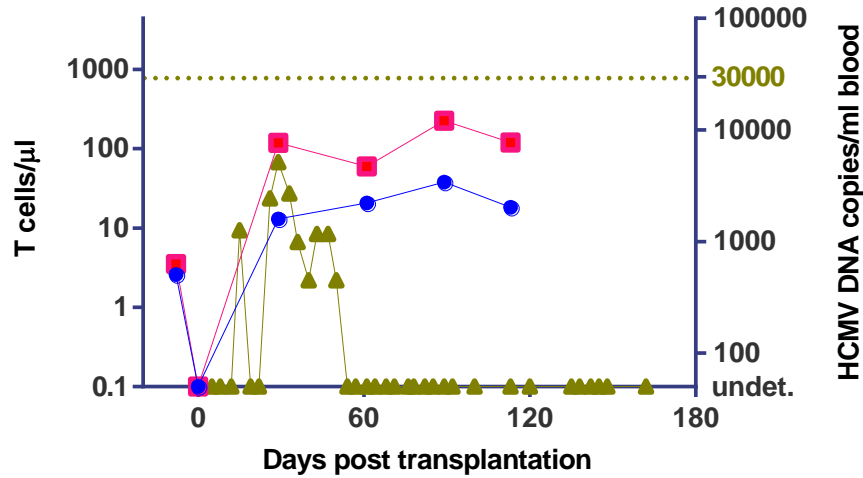
Determinazione della risposta immune CD4+ e CD8+ HCMV-specifica*
per identificare i pazienti con:



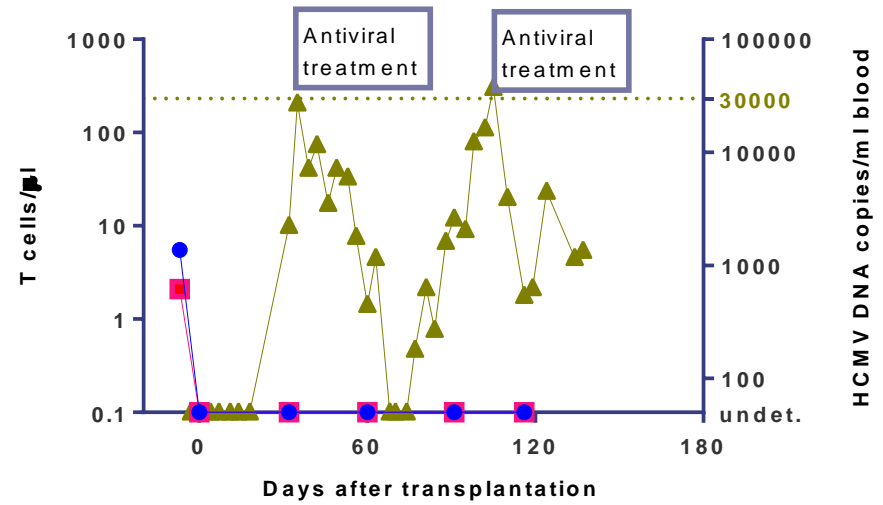
*(Lozza et al., EJI 2005) 35(6):1795-804

Virological and immunological follow-up of transplanted patients.

H-002



H-003



- HCMV-spec CD4⁺ T cells
- HCMV-spec CD8⁺ T-cells
- ▲ HCMV-DNA

Patients with virus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T-cell response control HCMV infection

Patients without with virus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T-cell response need antiviral therapy to control HCMV infection

L'infezione congenita da HCMV

HCMV prima causa infettiva di sordità e ritardo psicomotorio

0,2-2,2% di dei neonati nasce con un'infezione congenita da HCMV in conseguenza di un'infezione materna primaria o non-primaria

15-20% dei neonati infetti presenta sintomi e/o svilupperà sequele

Sintomi già presenti alla nascita o a comparsa tardiva

Ridotta crescita intrauterina

Malformazioni cerebrali

Letargia, ipotonia

Ittero

Epatite, ittero

Polmonite

Retinite, atrofia ottica

Piastrinopenia, petecchie, porpora

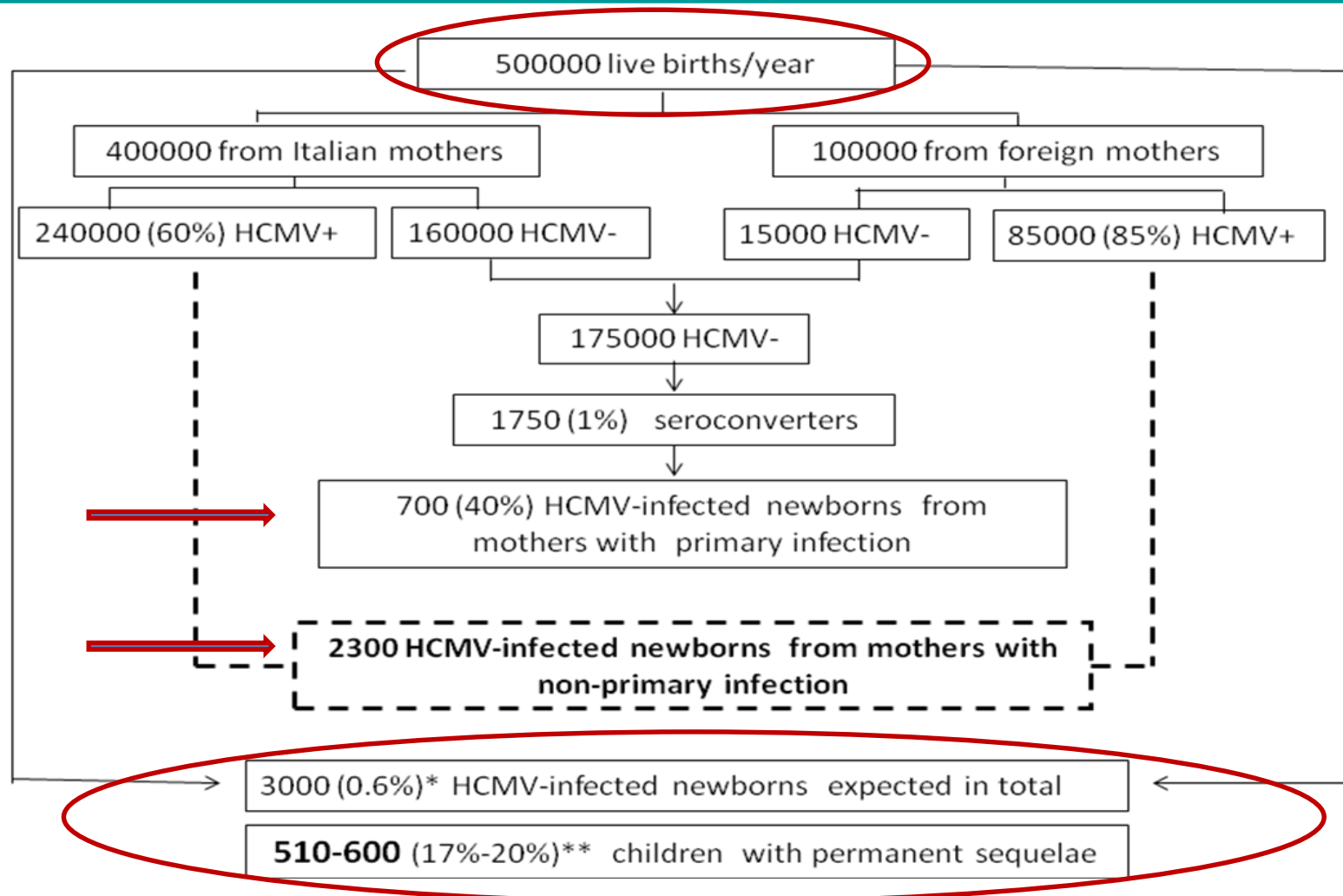
Sordità

Ritardo di sviluppo psicomotorio



Dettaglio dell'opera "The Legend of St. Stephen" di Martino di Bartolomeo – XV secolo

Estimated burden of congenital HCMV infection in Italy



Economic burden due to a symptomatic congenital HCMV infection: 117,000€/child (direct costs only)
59,620,000-70,200,000€/year



Nonostante l'importanza del problema sia universalmente riconosciuta da tempo:

- lo screening sierologico delle gravide non è al momento raccomandato;
- lo screening virologico dei neonati non è al momento raccomandato;
- non è disponibile un vaccino...





The development of a CMV vaccine was listed as a top priority by the Institute of Medicine of the National Academy of Sciences (USA).

The National Vaccine Advisory Committee emphasize the financial and humanitarian justifications for developing such a vaccine.

(Stratton K et al. Washington DC, National Academy Press, 2001)

Infezione da HCMV in gravidanza



Caratteristiche	Infezione primaria*	Infezione non-primaria
Incidenza	1%	?
Diagnosi e datazione	Sì	?
Risposta immune investigata	Sì	?
Fattori di rischio noti	Sì (contatti con bambini)	?
Prevenzione	Sì (norme igieniche)	?
Trasmissione al feto	40%	?
Fattori di rischio di trasmissione	Sì (ridotta risposta T CD4 ⁺)	?
Malattia congenita	15-20%	?
Possibilità di counselling	Sì	?

*Gerna et al., JGV 2008; Fabbri et al., BJOG 2011; Fornara et al, JCV 2015, JCI 2011; Furione et al., JCM 2013; Lilleri et al, RMV 2017, JCV 2016, PONE 2013, JCI 2012, JID 2008, JID 2007; Mele et al., PONE 2017; Revello et al., EBioMed 2015, JCV 2014, NEJM 2014, JCV 2011, JCV 2010, JMV 2008, JID 2008, JID 2006, JCV 2004, JCM 2003, CMR 2002, JID 2001, JCV 1999, JCM 1999, JMV 1998, JID 1998, JMV 1995.



Studio multicentrico, prospettico (con una piccola componente retrospettiva), osservazionale, con un approccio pragmatico ed un disegno flessibile

Centri partecipanti: 15 centri clinici (8 attivi) e un centro con funzioni di CRO (CIRM)

OBIETTIVO PRIMARIO

Parte 1. Studio epidemiologico. Incidenza ed esito clinico dell'infezione congenita da HCMV in donne gravide con immunità preconcezionale.

Parte 2. Studio di prevenzione. Efficacia di un intervento comportamentale nel ridurre il rischio di infezione da HCMV in donne gravide con immunità preconcezionale.

OBIETTIVO SECONDARIO

Studio epidemiologico. Identificazione di parametri sierologici associati all'infezione non-primaria da HCMV. Identificazione di fattori di rischio associati all'infezione congenita da HCMV.

Popolazione in esame

Donne gravide che accedono agli ambulatori ostetrici dei centri partecipanti durante il primo trimestre di gravidanza per una normale visita di controllo, per lo screening di aneuploidie fetali o per il primo controllo ecografico. Donne gravide e neonati al parto.

Parte 1. Studio epidemiologico: 10000 gravide sieropositive per HCMV.
Frequenza attesa di infezione congenita 4 casi su 1000

Parte 2. Studio di prevenzione: 13523 donne gravide sieropositive per HCMV.
Dimostrare una riduzione di infezione congenita del 50%.

Analisi dopo l'esame dei primi 5000 neonati.

- Verifica della frequenza attesa di infezione congenita (4 casi su 1000)
- Identificazione di fattori di rischio per la trasmissione dell'infezione al feto.

Studio epidemiologico e di prevenzione

Sangue materno all'arruolamento

Tampone salivare del neonato entro 72 ore di vita

Studio "Nested" all'interno dello studio epidemiologico

Campioni materni prelevati a 10, 20, 30 settimane di gravidanza e al parto

- Sangue
- Tampone salivare
- Tampone vaginale
- Urine

Ricerca del virus (infezione non-primaria)

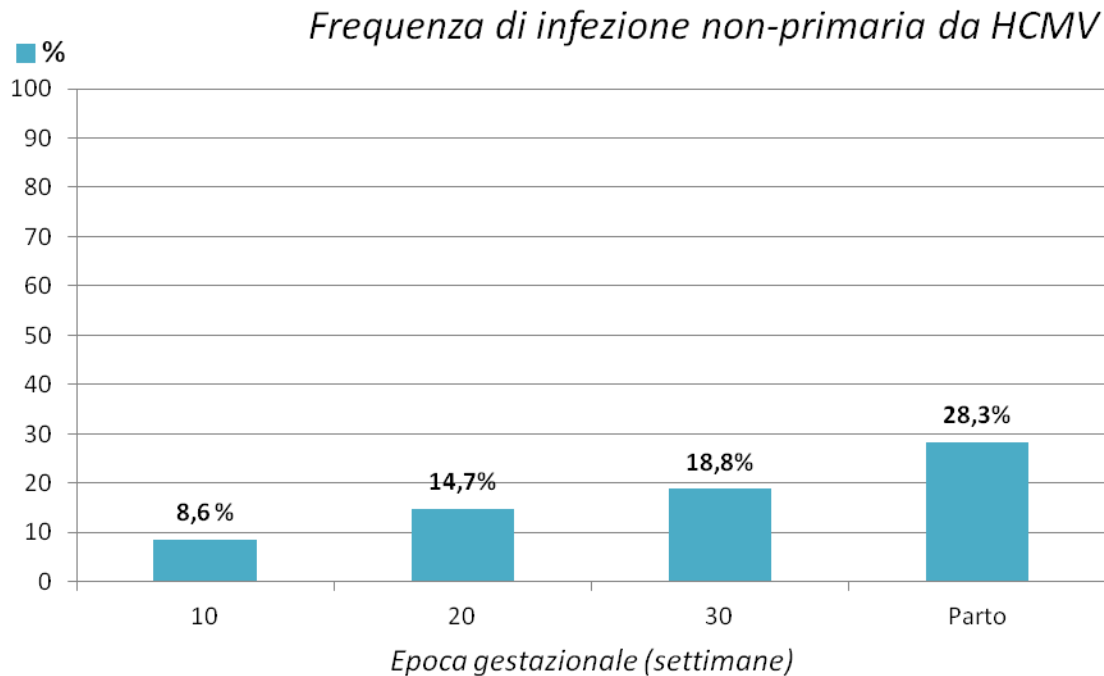
Analisi della risposta anticorpale

Individuazione di deficit immunologici associati all'infezione non-primaria

Identificazione delle donne a rischio

Gestanti arruolate: 1200

Casi di infezione congenita: 0



Campioni positivi

Tamponi vaginali: 15.3%

Tamponi salivari: 2.8%

Urine: 1.5%



Obiettivo finale

- Sviluppare **linee guida** per una strategia di **prevenzione dell'infezione congenita da HCMV**.
- Aumentare la **conoscenza** e la **sensibilizzazione** degli **operatori sanitari** e delle **donne in età fertile** sull'infezione congenita da HCMV e la sua prevenzione attraverso:
 - piattaforme informatiche,
 - seminari,
 - newsletters,
 - applicazioni per smartphone
 - corsi prenatali
 - scuole di specializzazione

Reinfezione da HCMV nel soggetto immunocompetente

Conoscenze attuali: molto scarse/assenti

- Problemi:
- necessità di ceppi virali per analisi comparativa
 - tempo di osservazione indefinito
 - tecnologia e esperienza adeguata indispensabili

Riattivazione
del virus nel
latte materno



Infezione primaria del
lattante con il ceppo
virale materno



Eliminazione del
virus nella saliva e
nelle urine per mesi

Massima circolazione di
ceppi diversi negli asili nido



possibilità di reinfezione del
bambino e della mamma

**Studio della storia naturale
della reinfezione da HCMV.
Individuazione, monitoraggio
virologico e analisi
comparativa dei ceppi in
coppie madre-bambino HCMV-
positive.**

25 Coppie madre/figlio con
un ceppo virale basale sono
state finora individuate e
verranno seguite da
settembre (accesso del
figlio all'asilo nido)



Pathogenesis and prevention of non-primary human cytomegalovirus infection (FRRB 2015-043)

Risultati attesi:

- i) comprendere il ruolo del virus e della risposta immune durante le infezioni non-primarie in gravidanza (fondamentale per lo sviluppo di un vaccino efficace);
- ii) ridurre i costi di salute pubblica e sociali dovuti all'infezione congenita da HCMV;
- iii) migliorare la gestione dell'infezione da HCMV nel trapiantato attraverso il monitoraggio immunologico.