



SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

Vademecum per la presa in carico dei casi umani di infezione da *Monkeypox Virus* (MPXV)

Edizione 1.0, 28 Novembre 2022



SIMIT

Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali



Gruppo di lavoro “Monkeypox”, SIMIT Lombardia

Coordinamento redazionale	
Silvia Nozza	Malattie Infettive, S. Raffaele, Milano
Roberto Rossotti	Malattie Infettive, G.O.M. Niguarda, Milano
Davide Moschese	Malattie Infettive, Sacco-FBF, Milano
Gruppo di Lavoro	
Paolo Bonfanti	Malattie Infettive, Monza – Pres. Reg. SIMIT Lombardia
Dario Bernacchia	Malattie Infettive, Legnano
Giacomo Casalini	Malattie Infettive, Sacco-FBF, Milano
Gabriella Chieffo	Malattie Infettive, Como
Laura Corsico	Malattie Infettive, Monza
Anna De Bona	Malattie Infettive, SS. Paolo e Carlo, Milano
Andrea Giacomelli	Malattie Infettive, Sacco-FBF, Milano
Bianca Mariani	Malattie Infettive, Policlinico, Milano
Davide Mileto	Microbiologia, Sacco-FBF, Milano
Davide Moschese	Malattie Infettive, Sacco-FBF, Milano
Cristina Negri	Malattie Infettive, Sacco-FBF, Milano
Silvia Nozza	Malattie Infettive, S. Raffaele, Milano
Loredana Palvarini	Malattie Infettive, Mantova
Alessandro Pandolfo	Malattie Infettive, Lecco
Claudia Papetti	Malattie Infettive, Lodi
Roberto Rossotti	Malattie Infettive, G.O.M. Niguarda, Milano
Cristina Rovelli	Malattie Infettive, Varese
Francesca Rovida	Microbiologia, Pavia
Paolo Sacchi	Malattie Infettive, Pavia
Jacopo Testa	Malattie Infettive, Busto Arsizio
Daniele Tesoro	Malattie Infettive, SS. Paolo e Carlo, Milano
Lina Tomasoni	Malattie Infettive, Brescia
Serena Venturelli	Malattie Infettive, Bergamo
Supporto redazionale	
Simone V. Benatti	Malattie Infettive, Bergamo – Segr. Reg. SIMIT Lomb.



Indice degli argomenti

<i>Valutazione al baseline.....</i>	<i>pag. 3</i>
<i>Follow-up clinico-laboratoristico, tempistica e tipo di esami.....</i>	<i>pag. 4</i>
<i>Contumacia e Contenimento della Diffusione di Monkeypox Virus.....</i>	<i>pag. 6</i>
<i>Proposta di approccio terapeutico.....</i>	<i>pag. 9</i>
<i>Gruppo di lavoro.....</i>	<i>pag.10</i>
<i>Appendice (Revisione di letteratura sulle terapie disponibili).....</i>	<i>pag.11</i>



Valutazione al baseline

Premessa: le seguenti definizioni hanno la funzione di permettere un miglior inquadramento clinico delle diverse forme di presentazione della infezione e non sostituiscono la definizione di caso stabilita dagli organismi sanitari internazionali e nazionali per le misure di sanità pubblica (WHO, Ministero della Salute¹).

Definizione di caso clinico certo o sospetto

Si definisce *caso sospetto* un paziente che presenti segni e sintomi compatibili con infezione da MPXV.

È utile distinguere:

- 1) Manifestazioni cliniche patognomoniche: febbre, linfo-adenopatie e lesioni cutanee tipiche (forma florida)
- 2) Manifestazioni cliniche incomplete o atipiche: esclusivamente genitali, orali e rettali, manifestazioni oculari o in siti non-comuni in assenza di manifestazioni cutanee tipiche (forma frusta)

Il contatto, seppur intimo e/o prolungato, con un caso accertato di vaiolo delle scimmie non è un criterio sufficiente per la definizione di caso sospetto.

Definizione di caso clinico accertato

Per una diagnosi di infezione da MPXV è necessario sottoporre un caso sospetto ad esame Real-time (RT) PCR da eseguire sui seguenti campioni:

1. Forma florida:

- Tampone di secreto o essudato di lesione cutanea o mucosale
- Tampone orofaringeo
- Tampone anale

2. Forma frusta:

- Tampone orofaringeo
- Tampone anale
- Prelievo di sangue intero

L'esecuzione della ricerca di MPXV anche in sedi diverse dalla presentazione clinica primaria ha lo scopo di garantire una tempestiva diagnosi della persona con infezione.

Durante il primo accesso va eseguita secondo pratica clinica la diagnosi differenziale con altre infezioni sessualmente trasmissibili e/o altre malattie esantematiche.

¹ Cfr. anche ultima Circolare Ministeriale in materia, n. 34905 del 02/08/2022, consultata online il 18/11/22 su: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=88439&parte=1%20&serie=null



Follow-up *clinico-laboratoristico tempistica e tipo di esami*

- 1) Persona con diagnosi di infezione da MPXV
- 2) Soggetto esposto a persona con infezione accertata da MPXV

1) Persona con diagnosi di infezione da MPXV

- a) Esecuzione di *counselling* riguardo alla evolutività prevista della patologia (Tabella 1);
- b) Il paziente deve essere informato del fatto che la sintomatologia febbrile può manifestarsi dopo la comparsa del *rash*. Quando presente la febbre ha una durata di circa 3 giorni (range inter-quartili: 2-4 gg);
- c) Il paziente deve essere informato che la durata della patologia sino a completa *restitutio ad integrum* è solitamente compresa tra le 2 e 4 settimane dall'esordio dei sintomi, con la maggior parte dei soggetti che è completamente guarito a 21 giorni dall'esordio;
- d) Il paziente con sintomatologia di grado lieve-moderato e dolore controllato può essere rivalutato alla caduta delle croste per procedere con chiusura isolamento senza necessità di valutazioni intermedie, poiché è inverosimile che tali rivalutazioni modifichino l'iter clinico/terapeutico;
- e) Il paziente con sintomatologia sistemica grave o dolore non controllato deve essere rivalutato a giudizio clinico sino a che la sintomatologia non risulti controllata (considerare eventuale ospedalizzazione, per la gestione delle complicanze);
- f) Il paziente con localizzazione oculare o ulcerazioni estese, in regioni che possano dare alterazioni estetiche, deve essere valutato precocemente per eventuale trattamento antivirale;
- g) Il paziente con lesioni genitali di tipo ulcerativo deve essere rivalutato a giudizio clinico, in caso di mancato miglioramento, per eventuali diagnosi alternative o aggiuntive;
- h) Il monitoraggio virologico mediante tamponi ripetuti a livello lesionale, faringeo, uretrale e anale e mediante ricerca del DNA virale nello sperma o urine non è indicato in quanto il risultato che si otterrebbe non modifica l'iter diagnostico terapeutico.

2) Soggetto esposto a persona con infezione accertata da MPXV (contatto di caso)

- a) Chiunque sia esposto a persona con infezione accertata da MPXV deve essere monitorato per 21 giorni;
- b) Questi deve essere informato che l'infezione può decorrere in modo asintomatico;
- c) Una volta reso edotto il soggetto dei potenziali sintomi costituzionali e del decorso della malattia esantematica (vedi Tabella 1), è indicato un automonitoraggio quotidiano (con luminosità ottimale) di cavo orale, genitali e cute;
- d) Il monitoraggio può essere effettuato anche da parte di un *caregiver*;
- e) In caso di comparsa di qualsivoglia sintomatologia il soggetto deve essere valutato presso un centro con possibilità di *testing* per MPXV.



Tabella 1

Stadio	Durata dello stadio	Caratteristiche
Enantema	Variabile	Possono essere prima manifestazione con afte ulcere cavo orale e lingua
Macule	1-2 giorni	Lesioni cutanee maculari
Papule	1-2 giorni	Lesioni cutanee papulari palpabili
Vescicole	1-2 giorni	Lesioni vescicolari a contenuto chiaro
Pustole	5-7 giorni	Lesioni vescicolari contenente pus, possibile ombelicatura centrale
Croste	7-14 giorni	Lesioni crostose che iniziano a cadere solitamente dopo la prima settimana
Esiti sulla cute	Variabile	sino a completa riepitelizzazione possibile presenza di discolorazione



Contumacia e Contenimento della Diffusione di MPXV

- 1) Persona con infezione da MPXV in isolamento domiciliare
- 2) Persona con infezione da MPXV in isolamento nosocomiale

1) Persona con infezione da MPXV in isolamento domiciliare

- a) È raccomandato a tutti i pazienti affetti da MPXV di mantenere un isolamento domiciliare, laddove le condizioni cliniche ed epidemiologiche lo consentano;
- b) In assenza di lesioni cutanee o mucosali visibili e compatibili con MPXV o febbre, anche in presenza di positività ai test molecolari, non è indicata alcuna misura di isolamento ma il solo rigoroso rispetto delle indicazioni specificate per il soggetto guarito (come nella sezione “Dopo la guarigione”);
- c) In presenza di conviventi, l’isolamento deve prevedere, se possibile, la permanenza in un ambiente separato e l’uso di un bagno dedicato, riducendo al minimo il passaggio e lo stazionamento negli spazi comuni;
- d) I pazienti per i quali viene disposto l’isolamento domiciliare devono evitare il contatto con animali domestici, nello specifico mammiferi (quindi esclusi pesci, rettili e uccelli);
- e) Ove disposto l’isolamento domiciliare, tale regime deve essere mantenuto fino alla completa guarigione, che generalmente avviene in 2-4 settimane;
- f) La guarigione clinica è da considerarsi avvenuta quando tutte le croste delle lesioni sono cadute e un nuovo strato di epitelio riveste la superficie lesionale;
- g) Non è raccomandato l’uso di *test* microbiologici come indicatore di guarigione. La guarigione clinica è l’unico criterio per la sospensione dell’isolamento
- h) Possono essere distinti, a giudizio dello specialista, diversi livelli di isolamento:
 - a. Pazienti con malattia in fase florida o febbre e sintomi respiratori (tosse, corizza, faringodinia): questi dovrebbero interrompere l’isolamento solo per valutazioni sanitarie o emergenze, evitando l’utilizzo di trasporti pubblici o condivisi. In questi casi, comunque, il paziente dovrebbe evitare il contatto con altre persone e animali, coprire tutte le lesioni (indossando vestiti, guanti e bende) ed indossare una mascherina che copra integralmente naso e bocca e aderisca perfettamente al volto.
 - b. Pazienti con lesioni cutanee persistenti al terzo settenario dall’esordio sintomatologico, in assenza di febbre o sintomi respiratori (vedi sopra): considerando che alcune condizioni particolari, come la sovrinfezione batterica, possono ritardare la risoluzione di alcune lesioni rispetto al resto della sintomatologia, lo specialista esperto in MPXV può valutare la reale necessità del mantenimento dell’isolamento stretto (cioè come al punto “a”). In ogni caso, i pazienti dovranno comunque coprire tutte le lesioni (indossando vestiti, guanti e bende) ed indossare una mascherina che copra integralmente naso e bocca e aderisca perfettamente al volto, qualora debbano interagire con altre persone.

Si enfatizza, in ogni caso e fino alla completa guarigione, l’indicazione a:



- Evitare il contatto fisico, in particolare il contatto sessuale o il contatto intimo prolungato, con altre persone
- Non condividere lenzuola, indumenti, asciugamani e altri oggetti di uso comune con altre persone o animali
- Igienizzare e disinfettare lenzuola, indumenti, asciugamani, altri oggetti di uso comune e superfici con cui il paziente sia entrato in contatto e, pertanto, potenzialmente contaminati
- Evitare i luoghi affollati e di associazione
- Lavare regolarmente le mani con acqua e sapone oppure *gel* alcolico igienizzante; lavarle immediatamente in caso di contatto diretto con lesioni da MPXV
- Evitare l'uso di lenti a contatto e la rasatura di aree corporee interessate dalle lesioni, per prevenire la diffusione dell'infezione in altri siti corporei

Si sottolinea tuttavia che, sulla base di quanto osservato durante l'*outbreak* epidemico del 2022, la trasmissione tramite contatto di breve durata (es. conversazioni brevi) e per prossimità (es. passeggeri seduti in sedili adiacenti su treni o aerei) è da ritenersi improbabile.

2) Persona con infezione da MPXV in isolamento nosocomiale

- f) Posizionamento del paziente in camera singola con bagno dedicato, in regime di isolamento *standard*, da contatto e *droplet*; se possibile, in sicurezza, la porta della stanza dovrebbe rimanere chiusa. Non sono necessarie misure di gestione dell'areazione, fatto salvo per pazienti che devono andare incontro a procedure che generano *aerosol* quali: supporto respiratorio ad alti flussi, intubazione, broncoaspirazione o altre misure di gestione delle vie aeree.
- g) Il paziente non dovrebbe essere mobilizzato dalla stanza di degenza se non per necessità improrogabili; in caso di trasporto fuori dalla stanza di degenza, tutte le lesioni dovrebbero essere coperte ed il paziente indossare una mascherina chirurgica che copra naso e bocca e aderisca perfettamente al volto.
- h) Gli operatori sanitari che accedono alla stanza di degenza dovrebbero indossare sovracamici, guanti, schermo facciale o occhiali di protezione, mascherina FFP2 o superiore.
- i) La fine del regime di isolamento avviene alla guarigione delle lesioni, raggiunta esclusivamente alla caduta delle croste e dalla formazione di un nuovo strato di epitelio. Non è raccomandata l'esecuzione di *test* microbiologici al fine di sospendere l'isolamento.



Dopo la guarigione

Si raccomanda l'utilizzo di metodi di barriera (preservativo maschile o femminile) durante l'attività sessuale per 12 settimane dopo la guarigione.

Sebbene l'immunità sia da considerarsi permanente, i guariti da MPXV dovrebbero comunque seguire le istruzioni di prevenzione consigliate dalle autorità locali di Sanità Pubblica.



Approccio terapeutico

Facendo riferimento ai dati di letteratura disponibili (vedi Appendice), si propone come indicazione al trattamento farmacologico la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

1. Coinvolgimento delle mucose (principalmente proctite, ma anche cavo orale e congiuntive);
2. Situazione di immunodepressione (inclusa infezione da HIV di stadio C secondo classificazione CDC);
3. Complicanza infettiva batterica (cutanea e/o mucosa);
4. Malattia severa/disseminata (inclusi sintomi persistenti, dolore mucoso severo).

Il regime di prima scelta è rappresentato da tecovirimat 600 mg BID per 14 giorni (con posologia eventualmente da adeguare nei soggetti con peso corporeo inferiore ai 40 kg). Nei pazienti senza note condizioni di immunosoppressione la terapia può essere limitata a 10 giorni. Nei soggetti con forma severa o profondamente immunodepressi, può essere valutata l'associazione con cidofovir (CDV) o brincidofovir (BCV) per prevenire lo sviluppo di resistenza a tecovirimat.

Se il peso corporeo è inferiore ai 13 kg, può essere valutato l'impiego di BCV o CDV (quest'ultimo solo se il filtrato glomerulare è superiore a 55 mL/min, è assente proteinuria superiore 1+ e non è prevista la co-somministrazione di altri agenti nefrotossici). BCV è autorizzato da FDA ma non da EMA.



Appendice: Revisione di letteratura sulle terapie disponibili

1. Introduzione

Al momento, non esistono trattamenti specificamente sviluppati per l'infezione da MPXV e una terapia di supporto è, generalmente, sufficiente¹. Tuttavia, sono disponibili dati sull'utilizzo di vaccini, antivirali e immunoglobuline sviluppati contro il vaiolo e contro il Vacciniavirus, da cui è stato derivato il ceppo utilizzato per i vaccini.

2. Vaccini

I dati storici suggeriscono che i vaccini sviluppati contro il vaiolo possano avere un effetto protettivo anche verso il MPXV con una protezione fino all'85%². Al momento, sono disponibili tre prodotti: MVA-BN (Jynneos[®], noto anche come Imvamune[®] o Imvanex[®]), ACAM2000[®] e APSV (Aventis Pasteur Smallpox Vaccine, non ancora però registrato). Jynneos[®] è un vaccino basato su un virus vivo attenuato ottenuto dal ceppo vaccinale Ankara dalla Bavarian Nordic (da cui la sigla MVA-BN): si tratta di un *orthopoxvirus* non in grado di replicare³ registrato da FDA nel settembre 2019 per la prevenzione del vaiolo. Al contrario, ACAM2000[®] è un prodotto più tradizionale e basato un virus capace di replicare, per cui produce reazioni maggiori al sito di iniezione e non è scevro dal rischio di sviluppare *eczema vaccinatum* e malattia vaccinale progressiva in soggetti non in grado di controllare la replicazione virale. L'*eczema vaccinatum* si osserva più di frequente nei soggetti con dermatite atopica, mentre la malattia vaccinale progressiva può verificarsi negli immunodepressi⁴. Di conseguenza, le linee guida CDC consigliano di evitare ACAM2000[®] in popolazioni ad alto rischio di avere una concomitante ma misconosciuta infezione da HIV⁵. Tale vaccino non è pertanto da utilizzare nei pazienti HIV positivi e più in generale nei pazienti immunocompromessi quali trapiantati, oncematologici, ecc.

I soggetti possono essere considerati pienamente protetti due settimane dopo la seconda somministrazione di Jynneos[®] o quattro settimane dopo una singola dose di ACAM2000[®]. L'efficacia è del 100% nei primi tre anni dopo l'immunizzazione⁶, ma mantiene una buona copertura anche per i 15-20 anni successivi⁷ sebbene non riesca a garantire una protezione per tutta la vita.

Le linee guida CDC raccomandano l'uso del vaccino anche come profilassi post-esposizione (PEP). La somministrazione della prima dose di vaccino entro quattro giorni dopo un'esposizione ad alto rischio all'infezione. Se somministrato nell'intervallo di quattro-quattordici giorni, il vaccino non riesce a prevenire l'infezione ma può comunque attenuarne i sintomi⁸. Questi dati sono stati ottenuti in numerosi studi condotti durante il periodo di eradicazione del vaiolo^{9,10,11,12}, ma non esistono evidenze per quanto riguarda il MPXV. Un modello animale condotto su cani delle praterie (*prairie dogs*) infettati da una bassa dose del più aggressivo MPVX clade I ha dimostrato che Jynneos[®] somministrato un giorno dopo l'infezione era più efficace della somministrazione dopo tre giorni, mentre ACAM2000[®] manteneva la medesima efficacia in entrambi i time-point¹³.

Attualmente in Italia la strategia vaccinale prevista dal Ministero della Salute prevede la somministrazione del vaccino solo come profilassi pre-esposizione. La strategia di offerta vaccinale a favore di ulteriori gruppi target potrà essere aggiornata sulla base dell'andamento epidemiologico e della disponibilità di dosi.

3. Antivirali ad azione diretta

Poiché non è possibile condurre trial clinici su pazienti con un'infezione naturale da vaiolo, lo sviluppo dei dati su questi farmaci è stato condotto secondo il *Food and Drug Administration Animal*



Efficacy Rule, un regolamento che è stato stilato per fornire un percorso di elaborazione alternativo per quelle patologie la cui incidenza naturale è rara o inesistente e per cui limitazioni etiche non consentono la conduzione di trial clinici tradizionali¹⁴. Questa legge consente all'FDA di approvare dei farmaci solo sulla base di modelli animali di efficacia.

3.1 Tecovirimat

Il farmaco di prima scelta è rappresentato da tecovirimat (ST-246 o TPOXX), una molecola che inibisce tutti gli *orthopoxvirus* testati in vitro, incluso il virus del vaiolo con una EC₅₀ di 0.010-0.068 µmol/L. Tecovirimat inibisce il gene F13L (o V061 nel cowpox)¹⁵ che produce poi p37, una proteina altamente conservata (98% di identità amminoacidica) in tutti gli *orthopoxvirus* in cui previene la formazione e il rilascio extracellulare del virione, passaggio essenziale per la sua virulenza.

L'efficacia del farmaco con o senza la somministrazione di ACAM2000® è stata dimostrata in uno studio di primati pubblicato nel 2015: 32 macachi, suddivisi in 4 gruppi in base al peso e al sesso, sono stati randomizzati a ricevere 10 mg/kg *die* di tecovirimat *per os* per 14 giorni ± vaccinazione per scarificazione *versus* placebo ± vaccinazione tre giorni dopo l'infusione endovenosa di una dose letale di MPXV clade I¹⁶. Gli animali sopravvissuti alla prima infezione sono stati poi re-infettati dopo due mesi per testare lo sviluppo di immunità protettiva. Tutti i macachi trattati con tecovirimat sono sopravvissuti indipendentemente dalla vaccinazione con ACAM2000®, mentre i non trattati sono deceduti a prescindere dall'uso del vaccino. Per valutare la tempistica ottimale di somministrazione, altre 21 scimmie sono state esposte a trattamento antivirale dopo 4, 5 o 6 giorni (*versus* placebo): la sopravvivenza è stata dell'83% con la somministrazione a 4 o 5 giorni dopo l'infezione e del 50% a 6 giorni (overall survival del 72%). Il lavoro di Grosenbach pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2018 ha dimostrato che un trattamento di 5 giorni è sufficiente per avere una risposta clinica, mentre la terapia di 14 giorni consente anche di sviluppare una risposta immunitaria che possa eliminare il virus in maniera permanente. Nello stesso paper per valutarne, invece, la sicurezza, tecovirimat 600 mg BID per 14 giorni è stato testato su 391 soggetti (*versus* 91 in placebo). Eventi avversi di grado 3/4 si sono osservati nell'1.1% dei casi in entrambi i bracci e includevano cefalea, osteoartrite e idrosadenite¹⁷.

La resistenza a tecovirimat si sviluppa con una singola mutazione alla posizione 277¹⁸. Non è noto se tale alterazione della proteina p37 conferisca poi uno svantaggio replicativo negli *orthopoxvirus*, anche se è stato osservato che il Vaccinia virus con una mutazione nel gene F13L produce lesioni cutanee più piccole e un minor rilascio extracellulare di virioni. Non c'è una resistenza crociata con cidofovir o brincidofovir, per cui tecovirimat si mantiene attivo verso i ceppi virali resistenti agli altri farmaci, con i quali dimostra un'azione sinergica.

3.1.2 Posologia

Tecovirimat è disponibile in compresse da 200 mg. La dose terapeutica standard è di 600 mg due volte al giorno per 14 giorni per i soggetti con un peso superiore ai 40 kg¹⁹. Per i pazienti pediatrici con peso fra i 25 e i 40 kg la posologia è 400 mg due volte al giorno; per i pazienti pediatrici con peso fra i 13 e i 25 kg la posologia è 200 mg due volte al giorno. I soggetti con peso inferiore ai 13 kg non sono eleggibili alla terapia. L'assunzione deve avvenire entro 30 minuti dall'assunzione di un pasto con un contenuto di grassi moderato/elevato (circa 600 calorie con 25 grammi di grassi).

È stata studiata anche la somministrazione di terapia endovenosa anche se, al momento, non è commercialmente disponibile: per il peso compreso nella fascia 13 kg–34 kg: 6 mg/kg ogni 12 ore con un'infusione della durata di 6 ore; per il peso compreso nella fascia 35 kg–119 kg: 200 mg ogni



12 ore con un'infusione della durata di 6 ore; per il peso superiore ai 120 kg: 300 mg ogni 12 ore con un'infusione della durata di 6 ore. L'infusione rapida va evitata poiché in modelli animali si è dimostrata associata a tossicità del sistema nervoso centrale (atassia, tremori, letargia). Presenta una soluzione di infusione contenente ciclodestrine, per cui va attentamente monitorizzata la funzione renale.

Nel caso in cui ci sia impossibilità a deglutire, vista l'indisponibilità della formulazione endovenosa, è possibile aprire le capsule e mischiare il contenuto con 30 mL di liquido o cibo morbido (preferibilmente latte o yogurt vista la necessità di associare pasto grasso).

Trattamenti di meno di dieci giorni possono portare ad un peggioramento della malattia, dato che la risposta immunitaria delle cellule T si sviluppa in questo lasso di tempo e un'interruzione precoce potrebbe determinare una ricaduta della malattia²⁰. In soggetti immunocompromessi può essere intrapresa una terapia più lunga o di combinazione.

3.2 Cidofovir

Cidofovir (CDV) presenta attività contro svariati virus a DNA, ma è registrato solamente per il trattamento della retinite da citomegalovirus. CDV è un profarmaco che deve prima entrare nella cellula ospite ed essere poi fosforilato agli enzimi cellulari nella forma attiva, CDV difosfato (CDV-pp)²¹, che presenta una lunghissima emivita intracellulare²². CDV-pp viene incorporato come analogo nucleotidico nel filamento di DNA in formazione rallentandone l'allungamento. CDV-pp inibisce anche la DNA polimerasi con attività 3'-5' esonucleasi.

Dati clinici relati all'efficacia di CDV contro MPXV nell'uomo non sono disponibili; tuttavia, lavori in vitro hanno documentato l'efficacia contro infezioni letali in modelli animali^{23,24}. La maggior parte degli studi di efficacia si sono focalizzati sull'effetto dell'uso di CDV al momento dell'infezione o subito dopo (24-48 ore) e non è chiaro quanto il tempo per il trattamento possa avere un impatto sul modello umano²⁵. CDV per uso topico previene la progressione dell'infezione quando somministrato 2 giorni dopo il contagio, mentre riduce la gravità della malattia quando somministrato 5 giorni dopo l'infezione. CDV sistemico riduce la severità della patologia se iniziato entro 15 giorni dall'esposizione.

L'uso di CDV è limitato dallo sviluppo di una nefrotossicità dose-dipendente²⁶ caratterizzata da proteinuria, seguita poi da glicosuria e riduzione di bicarbonati, acido urico e fosfati. Se CDV viene proseguito, si può avere un incremento della creatinina anche severo²⁷. La tossicità è dovuta all'accumulo del farmaco a livello del tubulo prossimale attraverso il trasportatore OAT1²⁸. Per questo motivo, CDV è controindicato in soggetti con un filtrato inferiore a 55 mL/min, con una proteinuria di 2+ e in co-somministrazione con altri agenti nefrotossici.

La resistenza a CDV è stata ben documentata mediante passaggio seriali a concentrazioni differenti di farmaco²⁹. Queste mutazioni sono simili nel MPXV e nel Vaccinia virus: si tratta di mutazioni puntiformi nei domini catalitici della DNA polimerasi e nella esonucleasi 3'-5'³⁰. La resistenza ha tipicamente un andamento graduale con una moderata riduzione dell'attività con una singola mutazione e maggiori livelli di resistenza all'accumularsi di più sostituzioni³¹. Studi hanno dimostrato che i virus resistenti a CDV sono significativamente meno virulenti e provocano forme attenuate di malattia. Questi dati suggeriscono che la resistenza a CDV si sviluppa lentamente ed è associata ad una riduzione nella fitness degli orthopoxvirus.



3.2.1 Posologia

La dose registrata di CDV è di 5 mg/kg una volta alla settimana per due settimane, eventualmente seguita da una fase di mantenimento da 5 mg/kg ogni 14 giorni. La somministrazione deve avvenire con fisiologica e associata a probenecid per ridurre i rischi di danno renale.

3.3 Brincidofovir

Brincidofovir (BCV, HDP-CDV o CMX001) è una versione coniugata con lipidi dell'analogo nucleotidico CDV, cui viene idrolizzato dalle fosfolipasi cellulari³². Rispetto al farmaco nativo ha una penetrazione intracellulare maggiore e una migliore conversione nella forma attiva CDV-pp³³ presentando comunque una lunghissima emivita intracellulare³⁴. In vitro, risulta efficace contro il virus del vaiolo con una EC₅₀ di 0.05-0.21 µmol/L^{35,36,37}: pur avendo un'attività inferiore rispetto a tecovirimat, è 97 volte più potente di CDV³⁸. Su modelli animali con cani della prateria, il tasso di sopravvivenza è del 57% quando somministrato un giorno prima dell'inoculazione di MPXV, ma scende al 43% quando somministrato il medesimo giorno del contagio e al 29% quando viene iniziato il giorno successivo. L'effetto protettivo complessivamente scarso in vivo rispetto a quanto osservato in vitro suggerisce un'esposizione sub-ottimale a BCV e la necessità, pertanto, di posologie maggiori.

Visto che BCV è convertito in CDV, è attesa una cross-resistenza fra i due farmaci.

Inoltre, BCV non è un substrato di OAT1 con una conseguente migliore tollerabilità renale³⁹. I dati dagli studi di fase I, II e III dimostrano una frequente tossicità gastrointestinale ed epatica⁴⁰. Questi eventi avversi sono correlati alla dose e alla frequenza di assunzione del farmaco. Prima dell'inizio della terapia devono essere disponibili gli esami di citolisi e colestasi dato che transaminasi e bilirubina possono frequentemente alterarsi.

BCV non è registrato in Europa.

3.3.1 Posologia

A differenza di CDV, BCV è biodisponibile nella formulazione *per os* (da assumersi a stomaco vuoto) sebbene presenti una concentrazione plasmatica di picco inferiore⁴¹. Se il peso corporeo è superiore ai 48 kg, la posologia è di 200 mg *per os* al giorno 1 e poi al giorno 8; se il peso è compreso fra 10 e 48 kg, la posologia è di 4 mg/kg *per os* al giorno 1 e poi al giorno 8; se il peso è inferiore ai 10 kg, la posologia è di 6 mg/kg *per os* al giorno 1 e poi al giorno 8.

4. Immunoglobuline

FDA ha autorizzato delle immunoglobuline iperimmuni per la gestione delle complicanze post-vaccinali con virus competente per la replicazione⁴². Non esistono dati sull'efficacia contro vaiolo e MPXV e il loro impiego non è ancora stato testato nell'uomo.

4.1 Posologia

La dose registrata è di 6000 U/Kg da somministrare appena si sviluppano i sintomi. La somministrazione può essere ripetuta in base alla severità dei sintomi e alla risposta clinica al trattamento. Una dose incrementata di 9000 U/Kg può essere impiegata per i soggetti che non hanno risposto alla prima infusione.



5. Indicazioni al trattamento

Attualmente sono stati pubblicati i dati relativi al trattamento di 82 persone: 3 con BCV, 22 con CDV (sia topico che sistemico) e i restanti 57 con tecovirimat (vedi **Tabella 1**). Dei 34 casi letali finora documentati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (di cui 4 in Europa: 2 in Spagna, 1 in Belgio, 1 in Repubblica Ceca), non è noto se siano stati esposti a trattamenti antivirali⁴³. Le coorti maggiori sono rappresentate da due EAP (Expanded Access Program): una con 25 soggetti arruolati negli Stati Uniti (per cui criterio di inclusione era avere una malattia disseminata o il coinvolgimento mucoso) e una con 13 soggetti arruolati nella Repubblica Centrafricana (il cui unico criterio di eleggibilità era avere un test di laboratorio positivo per MPXV). Va sottolineato che l'EAP africano prevedeva però l'inclusione di ceppi virali più verosimilmente appartenenti al clade I (precedentemente definito Centro Africano [o del Bacino del Congo, CA], caratterizzato da una mortalità maggiore rispetto al clade II [o dell'Africa Occidentale, WA], responsabile dell'attuale epidemia).

Complessivamente, per 27 soggetti non è noto il motivo per cui sia stato deciso l'inizio del trattamento. Per i lavori di cui è disponibile il dato, la decisione di iniziare il trattamento si è basata su:

- Coinvolgimento delle mucose (principalmente proctite, ma anche cavo orale e congiuntive);
- Situazione di immunodepressione (inclusa infezione da HIV di stadio C secondo classificazione CDC);
- Complicanza infettiva batterica (cutanea e/o mucosa);
- Malattia severa/disseminata (inclusi sintomi persistenti, dolore mucoso severo).

Tutti i casi riportati hanno presentato guarigione clinica, ma i dati virologici suggeriscono un rapido abbattimento dei valori di MPXV DNA dopo esposizione a tecovirimat, mentre BCV non sembra aver avuto un effetto sostanziale. Tecovirimat non sembra accelerare i processi di guarigione e di negativizzazione dei tamponi da lesione. Da un punto di vista di tollerabilità, tecovirimat si è dimostrato generalmente ben tollerato, mentre BCV ha presentato ipertransaminasemia di grado G3/4 in 3 soggetti su 3 trattati con tale farmaco. Non sono disponibili dati sulla tossicità renale dell'uso sistemico di CDV.



⁴⁴Tabella 1. Riassunto delle casistiche di trattamento pubblicate.

Paper	N.	Farmaco	Indicazione clinica	Outcome	Note
Girometti, Lancet Infect Dis	1	ST-246	NA	Guarigione	
Patel, BMJ	1	ST-246	Febbre continua, persistente progressione dell'esantema	Guarigione	
Thornhill, N Engl J Med	8	ST-246	NA	Guarigione	
	12	CDV (topico e sistemico)	NA	Guarigione	
Tarin-Vicente, Lancet	6	CDV (topico)	NA	Guarigione	
Adler, Lancet Infect Dis	3	BCV	1. Labilità emotiva. 2. Ascessi sottocutanei, depressione. 3. Congiuntivite.	Guarigione	3/3 ipertransaminasemia (100-600 U/L); non effetti su MPXV DNA.
	1	ST-246	Continua formazione di nuove lesioni	Guarigione	Negativizzazione di MPXV DNA (sangue, urine, orofaringe) in 48 ore
Lucar, Ann Intern Med	2	ST-246	Febbre elevata e proctite severa	Miglioramento netto in 48 ore, guarigione in 4-7 giorni	AE: lieve astenia
Hernandez, Lancet	1	ST-246	Immunodepressione (HIV, in CT per KS)	Rapida guarigione	
Hermanussen, J Med Virol	3	ST-246	1. Proctite in immunodepressione. 2. Lesioni generalizzate. 3. Lesioni generalizzate in immunodepressione.	Rapida guarigione	Rapido abbattimento di MPXV DNA in tutti i compartimenti. AE: transitorio lieve incremento delle γ GT.
Raccagni, J Med Virol	4	CDV	Coinvolgimento mucoso severo (2 HIV ben controllati, 1 IBD non in terapia)	Rapido miglioramento clinico	Non significativi impatti sui CTs nelle diverse sedi. Non tossicità renale.
Boesecke, Infection	1	ST-246	Esteso coinvolgimento mucoso; immunodepressione	Rapido miglioramento	
Rao, MMWR	1	ST-246	Malattia severa (non ulteriormente descritta)	Guarigione	Dimissione dopo 32 giorni quando tutti i test non hanno più rilevato genoma virale
Desai, JAMA	25	ST-246	Malattia disseminata e/o coinvolgimento mucoso	1. 40% guarigione a 7 giorni.	AE: astenia (28%), cefalea (20%), nausea (16%), prurito (8%), diarrea (8%)



				2. 92% guarigione a 21 giorni. 3. 1 soggetto ha continuato a presentare nuove lesioni dopo 21 giorni (non noto stato di immunodepress.)	
Mbrengea, Medrxiv	13	ST-246	EAP (non specifici criteri di inclusione). Studio condotto nella Repubblica Centrafricana con infezioni sostenute da clade I (precedentemente noto come CA).	1. 100% apiressia al giorno 8. 2. 9 guariti con sequele (cicatrici), 4 guariti senza sequele. 3. Un decesso (non correlato a MPX e/o farmaco).	

- Girometti N, Byrne R, Bracchi M, et al. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1321-1328.
- Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ* 2022; 378: e072410.
- Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *N Engl J Med* 2022; 387: 679-691.
- Tarin-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2022; 400: 661-669.
- Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1153-1162.
- Lucar J, Saardi K, Yee R, Siegel MO. Monkeypox virus-associated severe proctitis treated with oral tecovirimat: a report of two cases. *Ann Intern Med* 2022; Aug 18. doi: 10.7326/L22-0300.
- Hernandez LE, Jadoo A, Kirsner RS. Human monkeypox infection in an immunocompromised man: trial with tecovirimat. *Lancet* 2022; 400: e8.
- Hermanussen L, Grewe I, Ting Tang H, et al. Tecovirimat therapy for severe monkeypox infection: Longitudinal assessment of viral titers and clinical response pattern – A first case-series experience. *J Med Virol.* 2022 Sep 30. doi: 10.1002/jmv.28181.
- Boesecke C, Monin MB, van Bremen K, et al. Severe monkeypox-virus infection in undiagnosed advanced HIV infection. *Infection* 2022; Aug 15. doi: 10.1007/s15010-022-01901-z.
- Rao AK, Schulte J, Chen TH, et al. Monkeypox in a traveler returning from Nigeria-Dallas, Texas, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 509-516.
- Desai AN, Thompson GR, Neumeister S, et al. Compassionate use of tecovirimat for the treatment of monkeypox infection. *JAMA* 2022; 328: 1348-1350.
- Mbrengea F, Nakouné E, Malaka C, et al. Monkeypox treatment with tecovirimat in the Central African Republic under an Expanded Access Programme. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.24.22279177v>.
- Raccagni AR, Candela C, Bruzzesi E, et al. Real-life use of cidofovir for the treatment of severe monkeypox cases. *J Med Virol* 2022 Oct 13. doi:10.1002/jmv.28218.



Bibliografia

- ¹ Monkeypox — treatment. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html> (ultimo accesso il 09 ottobre 2022).
- ² Fine PEM, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 643-650.
- ³ US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smallpox vaccines. Updated December 2, 2019. https://www.cdc.gov/small_pox/clinicians/vaccines.html (ultimo accesso il 09 ottobre 2022).
- ⁴ ACAM2000 [Package Insert]. Gaithersburg, MD: Emergent Product Development Gaithersburg Inc 2007. <https://www.fda.gov/media/75792/download> (ultimo accesso il 09 ottobre 2022).
- ⁵ Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-infected adult: a review of the current recommendations, part II. *Infect Dis Ther* 2017; 6: 333-361.
- ⁶ Fenner F, Henderson D, Arita I, Jezek Z, Ladnyi I. Smallpox and its Eradication. World Health Organization; 1988.
- ⁷ Taub DD, Ershler WB, Janowski M, et al. Immunity from smallpox vaccine persists for decades: a longitudinal study. *Am J Med* 2008; 121: 1058-1064.
- ⁸ Reynolds MG, McCollum AM, Nguete B, Lushima RS, Petersen BW. Improving the care and treatment of monkeypox patients in low-resource settings: applying evidence from contemporary bio- medical and smallpox biodefense research. *Viruses* 2017; 9: 380.
- ⁹ Massoudi MS, Barker L, Schwartz B. Effectiveness of postexposure vaccination for the prevention of smallpox: results of a delphi analysis. *J Infect Dis* 2003; 188: 973-976.
- ¹⁰ Rao AR, Jacob ES, Kamalakshi S, Appaswamy S, Bradbury BD. Epidemiological studies in smallpox. A study of intrafamilial transmission in a series of 254 infected families. *Indian J Med Res* 1968; 56: 1826-1854.
- ¹¹ Heiner GG, Fatima N, McCrumb FR, Jr. A study of intrafamilial transmission of smallpox. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 316-326.
- ¹² Sommer A. The 1972 smallpox outbreak in Khulna municipality, Bangladesh. II. effectiveness of surveillance and containment in urban epidemic control. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 303-313.
- ¹³ Keckler MS, Salzer JS, Patel N, et al. IMVAMUNE® and ACAM2000® provide different protection against disease when administered postexposure in an intranasal monkeypox challenge prairie dog model. *Vaccines* 2020; 8: 396.
- ¹⁴ Food and Drug Administration. New drug and biological drug products: evidence needed to demonstrate effectiveness of new drugs when human efficacy studies are not ethical or feasible. *Fed Regist* 2002; 67: 37988-37998.
- ¹⁵ Yang G, Pevear DC, Davies MH, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus challenge. *J Virol* 2005; 79: 13139–13149.
- ¹⁶ Berhanu A, Prigge JT, Silvera PM, et al. Treatment with the smallpox antiviral tecovirimat (ST-246) alone or in combination with ACAM2000 vaccination is effective as a postsymptomatic therapy for monkeypox virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4296-4300.
- ¹⁷ Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med* 2018; 379: 44-53.
- ¹⁸ Duraffour S, Snoeck R, de Vos R, et al. Activity of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 against vaccinia, cowpox and camelpox viruses in cell monolayers and organotypic raft cultures. *Antivir Ther* 2007; 12: 1205–1216.
- ¹⁹ Quenelle DC, Buller RML, Parker S, et al. Efficacy of delayed treatment with ST-246 given orally against systemic orthopoxvirus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 689–695.



-
- ²⁰ Zaitseva M, Shotwell E, Scott J, et al. Effects of postchallenge administration of ST-246 on dissemination of IHD-J-Luc vaccinia virus in normal mice and in immune-deficient mice reconstituted with T cells. *J Virol* 2013; 87:5564–5576.
- ²¹ Magee WC, Hostetler KY, Evans DH. Mechanism of inhibition of vaccinia virus DNA polymerase by cidofovir diphosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3153–3162.
- ²² Aldern KA, Ciesla SL, Winegarden KL, Hostetler KY. Increased antiviral activity of 1-O-hexadecyloxypropyl-[2-(14)C]cidofovir in MRC-5 human lung fibroblasts is explained by unique cellular uptake and metabolism. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 678–681.
- ²³ Smee DF. Progress in the discovery of compounds inhibiting orthopoxviruses in animal models. *Antivir Chem Chemother* 2008; 19: 115-124.
- ²⁴ Baker RO, Bray M, Huggins JW. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections. *Antiviral Res* 2003; 57: 13-23.
- ²⁵ Neyts J, Leyssen P, Verbeken E, De Clercq E. Efficacy of cidofovir in a murine model of disseminated progressive vaccinia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2267–2273.
- ²⁶ Yu J, Mahendra Raj S. Efficacy of three key antiviral drugs used to treat orthopoxvirus infections: a systematic review. *Global Biosecurity* 2019; 1: 28.
- ²⁷ Quenelle DC, Collins DJ, Kern ER. Efficacy of multiple- or single-dose cidofovir against vaccinia and cowpox virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3275–3280.
- ²⁸ Neyts J, Leyssen P, Verbeken E, De Clercq E. Efficacy of cidofovir in a murine model of disseminated progressive vaccinia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2267–2273.
- ²⁹ Andrei G, Gammon DB, Fiten P, et al. Cidofovir resistance in vaccinia virus is linked to diminished virulence in mice. *J Virol* 2006; 80: 9391–9401.
- ³⁰ Farlow J, Ichou MA, Huggins J, Ibrahim S. Comparative whole genome sequence analysis of wild-type and cidofovir-resistant monkeypoxvirus. *Virology* 2010; 7: 110.
- ³¹ Kornbluth RS, Smee DF, Sidwell RW, Snarsky V, Evans DH, Hostetler KY. Mutations in the E9L polymerase gene of cidofovir-resistant vaccinia virus strain WR are associated with the drug resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4038–4043.
- ³² Hostetler KY. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: current state of the art. *Antiviral Res* 2009; 82: A84–98.
- ³³ Hostetler KY, Beadle JR, Trahan J, Aldern KA, Owens G, Schriewer J, Melman L, Buller RM. 2007. Oral 1-O-octadecyl-2-O-benzyl-sn-glycero-3-cidofovir targets the lung and is effective against a lethal respiratory challenge with ectromelia virus in mice. *Antiviral Res* 73: 212–218.
- ³⁴ Aldern KA, Ciesla SL, Winegarden KL, Hostetler KY. Increased antiviral activity of 1-O-hexadecyloxypropyl-[2-(14)C]cidofovir in MRC-5 human lung fibroblasts is explained by unique cellular uptake and metabolism. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 678–81.
- ³⁵ Lanier R, Trost L, Tippin T, Lampert B, Robertson A, Foster S, Rose M, Painter W, O'Mahony R, Almond M, Painter G. 2010. Development of CMX001 for the treatment of poxvirus infections. *Viruses* 2:2740–2762.
- ³⁶ Wold WS, Toth K. 2015. New drug on the horizon for treating adenovirus. *Expert Opin Pharmacother* 16:2095–2099.
- ³⁷ Foster SA, Parker S, Lanier R. 2017. The role of brincidofovir in preparation for a potential smallpox outbreak. *Viruses* 9:320.
- ³⁸ Olson VA, Smith SK, Foster S, Li Y, Lanier ER, Gates I, Trost LC, Damon IK. In vitro efficacy of brincidofovir against variola virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5570–5571.
- ³⁹ Tippin TK, Morrison ME, Brundage TM, Momméja-Marin H. Brincidofovir is not a substrate for the human organic anion transporter 1: a mechanistic explanation for the lack of nephrotoxicity observed in clinical studies. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 777–786.
- ⁴⁰ Chittick G, Morrison M, Brundage T, Nichols WG. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: a favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox. *Antiviral Res* 2017; 143: 269–277.



⁴¹ Ciesla SL, Trahan J, Wan WB, et al. Esterification of cidofovir with alkoxyalkanols increases oral bioavailability and diminishes drug accumulation in kidney. *Antiviral Res* 2003; 59: 163–71.

⁴² Wittek R. Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 193-201.

⁴³ World Health Organization. 2022 monkeypox outbreak: global trends. https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/ (ultimo accesso il 26 ottobre 2022).