

Covid-19 nei pazienti cardiotrapiantati

Un'analisi multicentrica dell'epidemia nell'Italia settentrionale

Tomaso Bottio¹, Lorenzo Bagozzi¹, Alessandro Fiocco¹, Matteo Nadali¹, Raphael Caraffa¹, Olimpia Bifulco¹, Matteo Ponzoni¹, Carlo Maria Lombardi², Marco Metra², Claudio Francesco Russo³, Maria Frigerio⁴, Gabriella Masciocco⁴, Luciano Potena⁵, Antonio Loforte⁵, Davide Pacini⁵, Giuseppe Faggian⁶, Francesco Onorati⁶, Sandro Sponga⁷, Ugolino Livi⁷, Attilio Iacovoni⁸, Amedeo Terzi⁸, Michele Senni⁸, Mauro Rinaldi⁹, Massimo Boffini⁹, Matteo Marro⁹, Vjola Jorgji¹⁰, Massimiliano Carrozzini³, Gino Gerosa¹

1. Unità di Cardiocirurgia, Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche, Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova; 2. Cardiologia, Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche, Università di Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Dipartimento Cardiotoracico, Spedali Civili di Brescia; 3. Unità di Cardiocirurgia, Cardio Toracica e Vascolare Dipartimento, Ospedale Niguarda, Milano; 4. Unità di Cardiologia Trapianti, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Niguarda Ospedale, Milano; 5. Cardiac, Dipartimento Toracico, Vascolare e Trapianti, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna; 6. Divisione di Cardiocirurgia, Dipartimento di Chirurgia, Università di Verona; 7. Cardiocirurgia Dipartimento, Università degli Studi di Udine; 8. Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; 9. Divisione di Cardiocirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Città della Salute e della Scienza, Università di Torino; 10. Hacothen Lab, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA.

Pervenuto il 10 giugno 2021.

Riassunto. Obiettivi. Lo scopo di questo studio è stato valutare il decorso clinico di tutti i cardiotrapiantati affetti da malattia da coronavirus-2019 (Covid-19) che sono stati seguiti presso i principali centri di trapianto di cuore del Nord Italia.

Background. La pandemia mondiale dovuta alla diffusione del SARS-CoV-2, responsabile del Covid-19, ha creato sfide senza precedenti per la salute pubblica, richiedendo sforzi eccezionali per la gestione ed il trattamento dei pazienti affetti. I pazienti trapiantati di cuore rappresentano una coorte unica di soggetti cronicamente immunodepressi in cui il SARS-CoV-2 può stimolare un decorso clinico imprevedibile dell'infezione.

Metodi. Dal febbraio 2020, abbiamo arruolato in una prima coorte di pazienti 47 casi (79% maschi) risultati positivi per SARS-CoV-2, con un'età media di $61,8 \pm 14,5$ anni, su 2676 trapiantati di cuore vivi in 7 centri trapianti cardiaci del Nord Italia prima dell'inizio della pandemia di Covid-19.

Risultati. Ad oggi, 38 pazienti hanno necessitato del ricovero ospedaliero, mentre 9 sono rimasti in auto quarantena domiciliare e 14 sono deceduti. Nei cardiotrapiantati la prevalenza dell'infezione (18 contro 7 casi per 1000) e la mortalità correlata (29,7% contro 15,4%) sono risultate il doppio rispetto alla popolazione generale. L'analisi univariata ha evidenziato come età avanzata ($p=0,002$), diabete mellito ($p=0,040$), arteriopatia extracardiaca ($p=0,040$), precedenti angioplastiche ($p=0,040$), CAV ($p=0,039$), GFR ridotto ($p=0,004$) e peggiori classi funzionali NYHA ($p=0,023$) risultavano tutte significativamente associate alla mortalità intraospedaliera. Durante il follow-up due pazienti sono deceduti e un terzo ha presentato una prolungata diffusione virale alternando tamponi positivi e negativi. Dal 1 luglio 2020, abbiamo avuto 6 ulteriori pazienti risultati positivi per SARS-CoV-2, 5 asintomatici mantenuti in quarantena domiciliare, mentre 1 è stato ricoverato in ospedale per polmonite. Per tutti è stata mantenuta una terapia standard, ad eccezione del paziente ricoverato.

Conclusioni. La prevalenza e la mortalità di SARS-CoV-2 dovrebbero spingere i medici a indirizzare immediatamente i

riceventi di trapianto di cuore sospettati di avere un'infezione da SARS-CoV-2 a centri specializzati nella cura di questa popolazione vulnerabile.

Parole chiave: Covid-19 e riceventi di trapianto di cuore, trapianto di cuore, terapia immunosoppressiva, SARS-CoV-2.

Covid-19 in cardi transplant patients.

A multicentre analysis of the epidemic in northern Italy.

Summary. Objectives. The aim of this study was to assess the clinical course and outcomes of all heart transplant recipients affected by coronavirus disease-2019 (Covid-19) who were followed at the leading heart transplant centers of Northern Italy.

Background. The worldwide severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic has created unprecedented challenges for public health, demanding exceptional efforts for the successful management and treatment of affected patients. Heart transplant patients represent a unique cohort of chronically immunosuppressed subjects in which SARS-CoV-2 may stimulate an unpredictable clinical course of infection.

Methods. Since February 2020, we enrolled all 47 cases (79% male) in a first cohort of patients, with a mean age of 61.8 ± 14.5 years, who tested positive for SARS-CoV-2, out of 2,676 heart transplant recipients alive before the onset of the Covid-19 pandemic at 7 heart transplant centers in Northern Italy.

Results. To date, 38 patients required hospitalization while 9 remained self-home quarantined and 14 died. Compared to the general population, prevalence (18 vs. 7 cases per 1,000) and related case fatality rate (29.7% vs. 15.4%) in heart transplant recipients were doubled. Univariable analysis showed older age ($p = 0.002$), diabetes mellitus ($p = 0.040$), extracardiac arteriopathy ($p = 0.040$), previous PCI ($p = 0.040$), CAV score ($p = 0.039$), lower GFR ($p = 0.004$), and higher NYHA functional classes ($p = 0.023$) were all significantly associated with in-hospital mortality. During the follow-up two patients died and a third patient has prolonged viral-shedding

alternating positive and negative swabs. Since July 1st, 2020, we had 6 new patients who tested positive for SARS-CoV-2, 5 patients asymptomatic were self-quarantined, while 1 is still hospitalized for pneumonia. A standard therapy was maintained for all, except for the hospitalized patient.

Conclusions. The prevalence and mortality of SARS-CoV-2 should spur clinicians to immediately refer heart transplant recipients suspected as having SARS-CoV-2 infection to centers specializing in the care of this vulnerable population.

Key words: Covid-19 and heart transplant recipients, SARS-CoV-2, heart transplantation, immunosuppressive therapy.

Introduzione

La pandemia mondiale dovuta alla diffusione del nuovo coronavirus denominato SARS-CoV-2 ha creato sfide senza precedenti per la salute pubblica, richiedendo sforzi eccezionali per la gestione e il trattamento dei pazienti affetti. L'Italia settentrionale è stata la prima regione dell'Europa occidentale a confrontarsi con l'epidemia di malattia da coronavirus 2019 (Covid-19), diffusasi poi rapidamente in tutto il mondo. A fine giugno 2020 in questa area si è contato oltre il 70% del numero totale di pazienti positivi a livello nazionale e quasi l'80% dei decessi¹. In questo contesto, le caratteristiche epidemiologiche e cliniche del Covid-19 nei trapiantati di cuore sono ancora limitate^{2,3}. Rimangono infatti numerose domande aperte circa la caratterizzazione dell'infezione da SARS-CoV-2 in questa popolazione, dati gli scarsi resoconti disponibili pubblicati sulla prevalenza, la presentazione clinica, l'outcome e la relazione tra la terapia immunosoppressiva e le forme gravi della malattia. I pazienti cronicamente immunodepressi possono avere una maggiore carica virale, con conseguente aumento della contagiosità ed una prognosi peggiore. D'altra parte, l'interazione tra immunomodulatori e patogenesi dell'infezione grave non è ancora del tutto chiara. Una risposta immunitaria anormale all'infezione dovuta ad un'elevata produzione di citochine e al perpetuarsi di uno stato infiammatorio sistemico può svolgere un ruolo cruciale nel corso dell'infezione da Covid-19⁴. Inoltre, sembrerebbe che il danno polmonare osservato nelle forme gravi della malattia possa essere correlato maggiormente all'iperattivazione immunitaria piuttosto che all'infezione virale stessa. I pazienti cardiotrapiantati rappresentano una coorte unica di soggetti cronicamente immunodepressi in cui SARS-CoV-2 può stimolare un decorso clinico imprevedibile dell'infezione. I report scientifici pubblicati sono ancora limitati e mancano collaborazioni multicentriche su questa popolazione particolarmente vulnerabile^{2,3,5}. Ad oggi, questo studio fornisce i dati più

completi sulla prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 e sulle caratteristiche cliniche nei riceventi di trapianto di cuore. Abbiamo cercato di identificare le variabili cliniche e le strategie terapeutiche associate ad un outcome peggiore, focalizzandoci sulla modulazione della terapia immunosoppressiva e sulle sue possibili interazioni con i farmaci antinfiammatori e farmaci antivirali.

Metodi

Sorveglianza dello studio

Si dichiara che è stato fatto ogni ragionevole sforzo per ottenere il consenso informato a partecipare a questo studio. In particolare, l'utilizzo dei dati per scopi scientifici e di ricerca è già incluso negli accordi di consenso informato utilizzati presso i centri partecipanti. I comitati etici locali hanno approvato il disegno dello studio, il processo di consenso e la revisione e l'analisi dei dati. Garantiamo inoltre il rispetto dell'anonimato e del segreto professionale e utilizziamo i dati raccolti e le analisi statistiche esclusivamente per gli scopi scientifici concessi ai sensi della normativa vigente (GDPR).

Popolazione dello studio

Abbiamo progettato uno studio retrospettivo, osservazionale, multicentrico coinvolgendo 7 principali centri di trapianto di cuore del Nord Italia: Milano, Padova, Bergamo, Bologna, Torino, Verona, Udine. Tutti i pazienti cardiotrapiantati con tamponi nasofaringei positivi per SARS-CoV-2 in questi centri sono stati inclusi in questo studio.

Origine dei dati

Abbiamo ottenuto le cartelle cliniche e raccolto i dati per i pazienti ospedalizzati e ambulatoriali con infezione Covid-19 confermata in laboratorio. Abbiamo raccolto i dati riguardanti l'esordio della malattia, i sintomi e i segni clinici ed i risultati di laboratorio al momento del ricovero dalle cartelle cliniche elettroniche. Tutti gli esami ematochimici e le valutazioni radiologiche sono stati eseguiti secondo lo standard di cura. Le informazioni pertinenti sono state raccolte in un unico dataset e inoltrate al centro di coordinamento dell'elaborazione dati dell'Università di Padova. Un team di esperti clinici di trapianto di cuore ha estratto e rivisto tutti i dati. In assenza di dati fondamentali, le richieste di chiarimento venivano inviate al ricercatore principale di ciascun gruppo per il completamento.

Outcome dello studio

Gli outcome primari erano la prevalenza dell'infezione da Covid-19 e il tasso di mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore. Gli outcome secondari erano il tasso di ospedalizzazione, i ricoveri in unità di terapia intensiva (UTI) e la durata della degenza ospedaliera.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state presentate come media \pm deviazione standard. Il test t di Student per dati non appaiati o il test U di Mann-Whitney sono stati utilizzati per confrontare rispettivamente le variabili continue parametriche e non parametriche (la distribuzione normale è stata valutata dal test di Kolmogorov-Smirnov). Le variabili categoriali sono state presentate come frequenza relativa e assoluta; l'analisi del test chi-quadrato o il test esatto di Fisher sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriali, ove appropriato. Un valore p a 2 code $<0,05$ è stato considerato significativo. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SPSS versione 20 (IBM Corp., Armonk, New York). I dati sono aggiornati al 1 luglio 2020.

Risultati

Alla fine di febbraio 2020, dei 2676 cardiotrapiantati vivi prima dell'inizio della pandemia di Covid-19, 47 pazienti sono stati inclusi in questa analisi come parte di una prima coorte. Tra questi, 2 avevano ricevuto trapianti combinati cuore-rene e 1 era stato sottoposto a re-trapianto. Questa serie preliminare riporta le caratteristiche demografiche del paziente, i sintomi d'esordio del Covid-19 e il decorso ospedaliero, i risultati di laboratorio e gli outcome (tabella I).

Analisi della 1° coorte

Caratteristiche demografiche

Tutti i dati raccolti sono presentati nella tabella I. L'età media era di $61,8 \pm 14,5$ anni e il tempo medio dal trapianto di cuore era di $10,5 \pm 8,7$ anni; Il 79% dei pazienti erano maschi. I fattori di rischio più frequenti erano l'ipertensione arteriosa (64%) e la dislipidemia (47%). L'indice di massa corporea medio era $25,27 \pm 5,80$ kg/m² con il 17% dei pazienti obesi. Nella maggior parte dei soggetti era presente una ridotta funzionalità renale, con una velocità di filtrazione glomerulare stimata media (eGFR) di $48,17 \pm 32,14$ ml/min ed il 13% dei pazienti con necessità di emodialisi; Il

91% dei casi era nella classe clinica funzionale da I a II secondo la New York Heart Association (NYHA). Più frequentemente il regime immunosoppressivo comune consisteva in ciclosporina combinata con micofenolato mofetile. Quasi il 50% dei pazienti ha ricevuto corticosteroidi. La funzionalità degli allograft, valutata dall'ultimo ecocardiogramma disponibile, era preservata in tutti i soggetti.

Sintomatologia d'esordio del Covid-19

Tutti i riceventi di trapianto di cuore arruolati hanno presentato un tampone nasofaringeo con RT-PCR positivo per SARS-CoV-2, ed il 93% di questi risultava essere sintomatico. La sintomatologia più frequente era la febbre (87%), seguita da tosse (70%) e dispnea (70%). La durata media dei sintomi era di $9,8 \pm 7,3$ giorni. Nei pazienti febbrili, il picco medio della febbre è stato di $38,2 \pm 0,6$ °C e la febbre è durata in media $7,5 \pm 3,8$ giorni. Nel 72% dei casi erano presenti segni radiografici di polmonite. Questi dati sono riassunti nella tabella II.

Decorso in ospedale

I dati relativi sono riassunti nelle tabelle II e III. Dei 47 soggetti, 38 (81%) sono stati ricoverati, con una degenza media di $17,8 \pm 10,7$ giorni; 4 (9%) pazienti hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva. La saturazione media di O₂ al momento del ricovero era del $92\% \pm 6\%$. Tredici (28%) pazienti hanno sviluppato sindrome da distress respiratorio acuto. La ventilazione non invasiva e invasiva è stata richiesta rispettivamente in 15 (32%) e in 2 (4%) pazienti. Solo 1 paziente ha richiesto una tracheostomia per mancato svezzamento dal supporto ventilatorio e 1 paziente è stato trattato con ossido nitrico. La procedura di pronazione è stata eseguita per 3 pazienti. Il supporto vasopressore con noradrenalina è stato richiesto in 3 pazienti a causa di segni evidenti di shock settico; l'assistenza meccanica circolatoria tipo ECMO non è mai stata utilizzata. Gli eventi avversi maggiori osservati sono stati sovrainfezioni batteriche con necessità di trattamento antibiotico mirato (11%) e sepsi (9%). Durante il ricovero, la funzione dell'allograft cardiaco è stata valutata mediante monitoraggio laboratoristico ed ecocardiografico, senza evidenza di disfunzione o danni miocardici (tabella II). In questa analisi, riportiamo la frazione di eiezione ventricolare sinistra ecocardiografica più bassa (LVEF) e i livelli di picco di troponina I. La LVEF media durante il ricovero è stata del $59,1\% \pm 6,7\%$, paragonabile a quella misurata nell'ultimo ecocardiogramma pre-Covid-19 ($p = 0,201$). Non sono stati osservati rigetti acuti umorali e cellulari dell'allograft clinicamente significativi.

Tabella I. Caratteristiche di base della popolazione di riceventi trapianto cardiaco con Covid-19.

| | Tutti (n=47) | Sopravvissuti (n=33) | Deceduti (n=14) | p | Pazienti in auto-quarantena domiciliare (n=9) | Pazienti ospedalizzati (n=38) | p |
|----------------------------------|--------------|----------------------|-----------------|-------|---|-------------------------------|--------|
| Demografica | | | | | | | |
| Età (anni) | 61,84±14,51 | 57,67±14,87 | 71,67±7,24 | 0,002 | 48,64±17,34 | 64,97±12,02 | 0,002 |
| Genere (maschio) | 37 (79%) | 25 (76%) | 12 (86%) | 0,700 | 6 (67%) | 31 (82%) | 0,377 |
| Tempo dal trapianto (anni) | 10,46±8,70 | 9,46±8,61 | 12,75±8,75 | 0,242 | 6,55±9,81 | 11,29±8,35 | 0,164 |
| Fattori di rischio | | | | | | | |
| BMI (kg/m ²) | 25,27±4,80 | 25,32±4,21 | 25,15±6,13 | 0,915 | 25,82±4,10 | 25,13±4,99 | 0,703 |
| Obesità | 8 (17%) | 5 (15%) | 3 (21%) | 0,679 | 1 (11%) | 7 (18%) | 0,600 |
| Iperensione arteriosa | 30 (64%) | 22 (67%) | 8 (57%) | 0,741 | 5 (56%) | 25 (66%) | 0,704 |
| Dislipidemia | 22 (47%) | 14 (42%) | 8 (57%) | 0,524 | 4 (44%) | 18 (47%) | 0,874 |
| Diabete mellito | 8 (17%) | 3 (9%) | 5 (36%) | 0,040 | 1 (11%) | 7 (18%) | 0,600 |
| Storia di tabagismo | 11 (23%) | 8 (24%) | 3 (21%) | 0,835 | 3 (33%) | 8 (21%) | 0,419 |
| Arteriopatia periferica | 8 (17%) | 3 (9%) | 5 (36%) | 0,040 | 0 (0%) | 8 (21%) | 0,323 |
| BPCO | 3 (6%) | 2 (6%) | 1 (7%) | 0,890 | 0 (0%) | 3 (8%) | 0,384 |
| Pregressi eventi neurologici | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 0,298 | 0 (0%) | 1 (2%) | 0,623 |
| Neoplasie | 5 (11%) | 3 (9%) | 2 (14%) | 0,627 | 2 (22%) | 3 (8%) | 0,240 |
| Dialisi | 6 (13%) | 4 (12%) | 2 (14%) | 0,839 | 0 (0%) | 6 (16%) | 0,579 |
| GFR (ml/min) | 48,17±32,14 | 55,00±33,93 | 30,82±18,72 | 0,004 | 82,90±35,30 | 39,72±25,29 | <0,001 |
| Precedenti PCI | 11 (23%) | 5 (15%) | 6 (36%) | 0,040 | 0 (0%) | 11 (29%) | 0,092 |
| Rigetto cellulo-mediato | 7 (15%) | 4 (12%) | 3 (21%) | 0,404 | 1 (11%) | 6 (16%) | 0,771 |
| Rigetto umorale | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 0,295 | 0 (0%) | 1 (3%) | 0,633 |
| Punteggio CAV | 0,41±0,89 | 0,17±0,59 | 1,00±1,21 | 0,039 | 0,14±0,38 | 0,46±0,95 | 0,398 |
| Classe NYHA | | | | 0,023 | | | 0,218 |
| I | 35 (74%) | 28 (85%) | 7 (50%) | | 8 (100%) | 27 (71%) | |
| II | 8 (17%) | 3 (9%) | 5 (36%) | | 0 (0%) | 8 (21%) | |
| III | 3 (6%) | 1 (3%) | 2 (14%) | | 0 (0%) | 3 (8%) | |
| IV | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| FE (%) | 54,48±10,38 | 56,72±9,04 | 48,71±12,05 | 0,083 | 56,40±9,48 | 54,00±10,77 | 0,654 |
| Terapia immunosoppressiva | | | | | | | |
| Ciclosporina | 34 (81%) | 21 (64%) | 13 (93%) | 0,073 | 6 (67%) | 28 (74%) | 0,939 |
| Tacrolimus | 12 (26%) | 11 (33%) | 1 (7%) | 0,073 | 2 (22%) | 10 (26%) | 0,939 |
| Prednisone | 19 (40%) | 14 (42%) | 5 (36%) | 0,749 | 6 (67%) | 13 (34%) | 0,033 |



→ Tabella I. Caratteristiche di base della popolazione di riceventi trapianto cardiaco con Covid-19.

| | | | | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|
| Micofenolato | 26 (55%) | 18 (55%) | 8 (57%) | 0,955 | 5 (56%) | 22 (58%) | 0,707 |
| Everolimus | 12 (26%) | 8 (24%) | 4 (29%) | 0,800 | 2 (22%) | 10 (26%) | 0,939 |
| Azatioprina | 3 (6%) | 1 (3%) | 2 (14%) | 0,216 | 0 (0%) | 3 (8%) | 0,411 |
| Terapia anticoagulante | 4 (9%) | 3 (9%) | 1 (7%) | 0,782 | 0 (0%) | 4 (11%) | 0,330 |
| Risultati di laboratorio all'ultimo follow up | | | | | | | |
| Conta leucocitaria (cellule per 10 ⁹ /L) | 6,91±2,75 | 6,67±2,82 | 7,59±2,63 | 0,461 | 5,56±2,54 | 7,30±2,74 | 0,176 |
| Linfociti (cellule per 10 ⁹ /L) | 1,71±1,05 | 1,57±0,97 | 2,13±1,22 | 0,234 | 1,24±0,69 | 1,85±1,10 | 0,217 |
| Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; PCI, angioplastica coronarica; NYHA, New York Heart Association; FU, follow up; FE, frazione di eiezione. | | | | | | | |

Dei 38 pazienti ricoverati, 14 (37%) sono deceduti e 24 (63%) sono stati dimessi a domicilio. La principale causa di morte è stata l'insufficienza respiratoria in tutti i casi, ad eccezione di un caso di insufficienza multiorgano.

Trattamento farmacologico

Più dell'80% dei pazienti ha ricevuto idrossiclorochina, mentre la terapia antiretrovirale con ritonavir/lopinavir è stata utilizzata nel 50% dei soggetti. La profilassi con antibiotici ad ampio spettro è stata somministrata nell'83% dei casi, principalmente sotto forma di beta-lattamasi e macrolidi (tabella I). Un paziente è stato sottoposto a terapia mirata contro interleuchina-6 mediante utilizzo di anticorpo monoclonale (tocilizumab). In aggiunta ai farmaci sopracitati, in 10 pazienti (21%) è stato eseguito trattamento steroideo ad alto dosaggio. Le dosi dei farmaci immunosoppressori sono state ridotte in tutti i 38 (100%) pazienti ospedalizzati. La dose di micofenolato mofetile è stata ridotta nel 57% dei pazienti, everolimus nel 25%, ciclosporina nel 18%, tacrolimus nel 5% e azatioprina in tutti i pazienti trattati con questo farmaco. Tredici (28%) pazienti hanno ricevuto terapia anticoagulante, con eparina a basso peso molecolare. I risultati degli esami di laboratorio eseguiti durante il ricovero sono mostrati nella tabella III.

Cardiotrapiantati positivi per SARS-CoV-2 non ospedalizzati

Nove pazienti nella nostra coorte erano asintomatici o presentavano sintomi lievi. Questi pazienti non hanno richiesto il ricovero in ospedale, ma sono stati istruiti all'auto-quarantena domiciliare seguendo un

protocollo che includeva un frequente monitoraggio telefonico da parte del corrispondente del team del centro trapianti. Rispetto al resto della popolazione, i pazienti non ospedalizzati hanno mostrato differenze significative nell'età media ($p=0,002$), eGFR ($p<0,001$) e nell'uso di prednisone ($p=0,033$) (tabella I). La ciclosporina e il micofenolato mofetile erano il regime di immunosoppressione più comune e il 67% dei pazienti di questo gruppo ha ricevuto anche corticosteroidi. All'inizio del Covid-19, 5 (71%) riceventi erano sintomatici, presentando principalmente febbre (78%) e tosse (67%); la saturazione media di O₂ all'esordio era del $98 \pm 1\%$. L'idrossiclorochina è stata somministrata a 3 (33%) pazienti, ritonavir/lopinavir a 2 (22%) e la profilassi antibiotica a 4 (44%). A differenza dei pazienti ospedalizzati, 4 (44%) pazienti in auto-quarantena domiciliare hanno continuato il loro regime immunosoppressivo senza aggiustamenti. Nel resto del sottogruppo non ospedalizzato, il micofenolato mofetile è stato ridotto nel 50% dei pazienti, l'everolimus nel 50% e l'unico paziente che ha ricevuto tacrolimus ha avuto il dosaggio dimezzato. Le dosi di ciclosporina e prednisone sono rimaste invariate. Tutti i pazienti hanno avuto una rapida risoluzione dei sintomi e non hanno richiesto ulteriori trattamenti.

Analisi univariata di sopravvivenza

L'analisi univariata (tabella I) delle caratteristiche demografiche ha mostrato come età avanzata ($p=0,002$), diabete mellito ($p=0,040$), malattia vascolare periferica ($p=0,040$), precedente angioplastica coronarica ($p=0,040$), vasculopatia dell'allotrapianto significativa ($p=0,039$), eGFR ridotto ($p=0,004$) e classe funzionale NYHA peggiori ($p=0,023$) erano tutti significativamente associati alla mortalità intrao-

Tabella II. Caratteristiche del Covid-19 nella popolazione dei riceventi trapianto di cuore.

| | Tutti (n=47) | Sopravvissuti (n=33) | Deceduti (n=14) | p |
|--|-------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------|
| Esordio del Covid-19 | | | | |
| Sintomi di presentazione | 44 (93%) | 30 (91%) | 14 (100%) | 0,544 |
| Febbre | 41 (87%) | 27 (82%) | 14 (100%) | 0,159 |
| Tosse | 33 (70%) | 21 (64%) | 12 (86%) | 0,175 |
| Dispnea | 33 (70%) | 19 (58%) | 14 (100%) | 0,004 |
| Mialgia | 21 (45%) | 15 (45%) | 6 (43%) | 0,870 |
| Emicrania | 9 (19%) | 5 (15%) | 4 (29%) | 0,419 |
| Anosmia | 7 (15%) | 7 (21%) | 0 (0%) | 0,166 |
| Sinusite | 3 (6%) | 3 (9%) | 0 (0%) | 0,548 |
| Sintomi gastrointestinali | 10 (21%) | 9 (27%) | 1 (7%) | 0,242 |
| Tampone naso-faringeo positivo | 47 (100%) | 33 (100%) | 14 (100%) | 1,000 |
| Evidenza radiografica di polmonite | 34 (72%) | 20 (61%) | 14 (100%) | 0,005 |
| Picco febbrile (°C) | 38,16±0,56 | 38,02±0,55 | 38,40±0,53 | 0,041 |
| Durata della febbre (giorni) | 7,46±3,79 | 6,58±2,90 | 9,08±4,75 | 0,141 |
| Durata dei sintomi (giorni) | 9,80±7,31 | 10,05±7,82 | 9,00±5,93 | 0,766 |
| Ospedalizzazione | 38 (81%) | 24 (73%) | 14 (100%) | 0,030 |
| SpO2 all'ingresso (%) | 91,90±5,92 | 93,93±5,04 | 86,55±4,68 | <0,001 |
| Peggior SpO2 durante l'ospedalizzazione (%) | 87,81±8,95 | 91,30±7,49 | 79,27±6,13 | <0,001 |
| Acute Respiratory Distress Syndrome | 13 (28%) | 2 (6%) | 11 (79%) | <0,001 |
| Risultati laboratoristici all'ingresso | | | | |
| Conta leucocitaria (cellule per 10 ⁹ /L) | 5,57±3,03 | 5,06±2,70 | 7,47±3,63 | 0,061 |
| Hb (g/dl) | 11,00±2,27 | 11,17±2,42 | 10,57±1,85 | 0,489 |
| Piastrine (cellule per 10 ⁹ /L) | 180,82±69,79 | 184,71±72,52 | 155,50±60,10 | 0,600 |
| Linfociti (cellule per 10 ⁹ /L) | 1,61±2,17 | 1,73±2,28 | 0,70±0,53 | 0,544 |
| Eosinofili (cellule per 10 ⁹ /L) | 0,15±0,35 | 0,16±0,36 | 0,18±0,41 | 0,933 |
| PCR (mg/dl) | 31,58±42,45 | 26,22±32,53 | 50,70±67,33 | 0,383 |
| PCT (ng/ml) | 1,14±2,53 | 0,51±1,12 | 4,56±6,07 | 0,519 |
| Creatinina (mg/dl) | 3,28±3,98 | 3,26±4,54 | 3,34±2,26 | 0,149 |
| Picco creatinina durante ospedalizzazione (mg/dl) | 3,12±2,36 | 2,70±2,31 | 4,14±2,27 | 0,034 |
| AST (U/L) | 25,69±15,85 | 21,01±11,19 | 46,00±19,29 | 0,008 |
| ALT (U/L) | 20,88±15,57 | 17,08±9,21 | 32,25±25,91 | 0,092 |
| Picco TnI durante ospedalizzazione | 41,85±88,18 | 13,07±6,67 | 99,40±144,58 | 0,253 |
| Abbreviazioni: SpO2, saturazione d'ossigeno; Hb, emoglobina; PCR, proteina c-reattiva; PCT procalcitonina; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina transaminasi; TnI, troponina I. | | | | |

Tabella III. Trattamento e outcome della popolazione di riceventi trapianto cardiaco con Covid-19.

| | Tutti (n=47) | Sopravvissuti (n=33) | Deceduti (n=14) | p |
|--|-------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------|
| Trattamento e outcome | | | | |
| Idrossiclorochina | 38 (81%) | 24 (73%) | 14 (100%) | 0,155 |
| Lopinavir/Ritonavir | 21 (45%) | 13 (39%) | 8 (57%) | 0,526 |
| Tocilizumab | 1 (2%) | 1 (3%) | 0 (0%) | 0,482 |
| Plasma iperimmune | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1,000 |
| Terapia steroidea ad alto dosaggio | 10 (21%) | 8 (24%) | 2 (14%) | 0,361 |
| Gestione della terapia immunosoppressiva^a | | | | |
| Riduzione dosaggio ciclosporina (n=34) | 6 (18%) | 3 (14%) | 3 (30%) | 0,653 |
| Riduzione dosaggio tacrolimus (n=12) | 5 (42%) | 5 (45%) | 0 (0%) | 0,377 |
| Riduzione dosaggio micofenolato (n=30) | 17 (57%) | 13 (62%) | 4 (44%) | 0,623 |
| Riduzione dosaggio everolimus (n=12) | 3 (25%) | 2 (25%) | 1 (25%) | 1,000 |
| Riduzione dosaggio azatioprina (n=3) | 3 (100%) | 1 (100%) | 2 (100%) | 1,000 |
| Profilassi antibiotica | 39 (83%) | 26 (79%) | 13 (93%) | 0,735 |
| Terapia anticoagulante | 13 (28%) | 11 (33%) | 2 (14%) | 0,282 |
| Ricovero in terapia intensiva | 4 (9%) | 2 (6%) | 2 (14%) | 0,616 |
| NIV | 15 (32%) | 4 (12%) | 11 (79%) | <0,001 |
| Ventilazione invasiva | 2 (4%) | 0 (0%) | 2 (14%) | 0,129 |
| Pronazione | 3 (6%) | 2 (6%) | 1 (7%) | 0,896 |
| CVVH | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 0,368 |
| Supporto ECMO | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1,000 |
| Farmaci inotropi | 3 (6%) | 0 (0%) | 3 (21%) | 0,043 |
| Ossido nitrico | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 0,310 |
| Complicanze | | | | |
| Neurologiche | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (7%) | 0,333 |
| Gastrointestinali | 1 (2%) | 1 (3%) | 0 (0%) | 0,464 |
| Infettive | | | | |
| Co-infezione batterica | 5 (11%) | 2 (6%) | 3 (21%) | 0,307 |
| Co-infezione fungina | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1,000 |
| Co-infezione virale | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1,000 |
| Sepsi | 4 (9%) | 2 (6%) | 2 (14%) | 0,307 |
| Durata della degenza ospedaliera (giorni) | 17,79±10,70 | 23,21±8,91 | 8,50±6,17 | <0,001 |
| Abbreviazioni: NIV, ventilazione non invasiva; CVVH, continuous veno-venous hemofiltration; ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation. | | | | |
| ^a Percentuale di pazienti con riduzione del dosaggio di immunosoppressore. | | | | |

spedialiera. La terapia immunosoppressiva cronica era simile nei sopravvissuti e nei non sopravvissuti (illustrazione centrale). I sintomi del Covid-19 all'esordio erano simili, ad eccezione della mancanza di respiro ($p=0,004$). Nel sottogruppo di pazienti deceduti, i segni radiografici di polmonite ($p<0,005$) e la sindrome da distress respiratorio acuto ($p<0,001$) erano più frequenti con una saturazione di O₂ più bassa al momento del ricovero ($p<0,001$) e con un nadir inferiore durante l'ospedalizzazione ($p<0,001$). Durante il ricovero, i pazienti non sopravvissuti hanno più frequentemente richiesto una ventilazione non invasiva ($p<0,001$). L'aggiustamento della terapia immunosoppressiva e l'uso di farmaci antinfiammatori e antiretrovirali erano simili tra i sopravvissuti e i pazienti deceduti. Abbiamo osservato una differenza significativa nella durata della degenza ospedialiera ($23,2 \pm 8,9$ vs. $8,5 \pm 6,2$ giorni; $p < 0,001$) tra sopravvissuti e non sopravvissuti.

Follow-up a breve-medio termine

Durante il follow-up, 2 pazienti sono deceduti e un terzo paziente ha avuto una prolungata eliminazione virale alternando tamponi positivi e negativi in assenza di sintomi e senza necessità di ricovero. Un paziente asintomatico precedentemente in isolamento domiciliare senza modifiche terapeutiche e con tampone negativizzato, è deceduto per polmonite da citomegalovirus (CMV). Il secondo paziente, trattato riducendo il regime immunosoppressivo e dimesso a domicilio con terapia standard, 2 mesi dopo è stato riospedalizzato per shock cardiogeno con sospetto di rigetto dell'allograft. Non è stata eseguita mai biopsia endomiocardica di conferma. È stato trattato con infusione di timoglobuline ma il decorso si è complicato con polmonite e colecistite ed è morto per shock settico. Aveva tampone nasofaringeo negativo per SARS-CoV-2. Tutti gli altri pazienti stanno bene e sono rigorosamente monitorati.

Analisi della 2° coorte

Dal 1 luglio 2020, abbiamo avuto 6 nuovi pazienti con un test positivo per SARS-CoV-2. Cinque pazienti sono in auto-quarantena domiciliare, 1 è ancora ricoverato per polmonite. I pazienti a domicilio hanno mantenuto la terapia immunosoppressiva invariata e la terapia antibiotica non è stata somministrata se erano apiretici. Il paziente ricoverato presentava febbre e polmonite interstiziale bilaterale per cui è stata ridotta la terapia immunosoppressiva ed è stata aggiunta la terapia antibiotica profilattica insieme all'ossigenoterapia supplementare. Non sono stati somministrati né farmaci antivirali né idrossiclorochina (tabella IV).

Discussione

Presentiamo la più grande retrospettiva e la prima casistica multicentrica italiana di riceventi di trapianto di cuore con Covid-19. Abbiamo arruolato da 7 importanti centri di trapianto di cuore nel nord Italia un totale di 53 pazienti con infezione documentata da SARS-CoV-2 tra 2676 riceventi di trapianto di cuore vivi all'inizio della pandemia di Covid-19. La stretta collaborazione tra i centri partecipanti ha consentito la raccolta di dati da una coorte unica di riceventi di trapianto di cuore che hanno subito l'infezione all'inizio della pandemia di SARS-CoV-2. La tempistica dell'infezione ha consentito l'analisi di aspetti unici del decorso clinico e degli esiti di questa malattia. Inoltre, valutando le condizioni cliniche al momento del ricovero, la terapia immunosoppressiva cronica e la sua modulazione, le misure di supporto durante il ricovero e i trattamenti specifici per il Covid-19, siamo stati in grado di identificare le caratteristiche di base e gli interventi medici che potrebbero influire sulla prognosi dei pazienti. Ad oggi, nelle regioni italiane considerate (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Piemonte e Friuli Venezia Giulia), la prevalenza della malattia nella popolazione complessiva è di 7 casi ogni 1000 persone¹. L'età media di tutti i casi italiani positivi al Covid-19 era di 61 anni e il 54% delle persone colpite era di sesso femminile¹. Tra i decessi, l'età media era di 82 (0-109) anni e il 57% era di sesso maschile. L'ipertensione arteriosa (66%), il diabete mellito (30%) e la cardiopatia ischemica (28%) erano le condizioni preesistenti più comuni. Più del 60% dei decessi aveva 3 o più malattie al momento dell'infezione. La febbre (75%), insieme alla dispnea (73%) e alla tosse (38%), era il sintomo di presentazione più comune. Nella nostra coorte di riceventi di trapianto di cuore, abbiamo osservato una prevalenza di infezione doppia, circa 17 casi ogni 1.000 individui. Sebbene i trapiantati di organi solidi siano in genere più consapevoli della prevenzione delle infezioni e dell'uso di dispositivi di protezione individuale, la prevalenza di Covid-19 in questa popolazione è stata superiore rispetto alla popolazione generale. Questa maggiore prevalenza è probabilmente il risultato della maggiore suscettibilità dei trapiantati di cuore alle infezioni a causa del loro stato di immunodepressione cronica. Nel Nord Italia, il tasso di mortalità della popolazione complessiva era del 15,4%, mentre quello dei nostri pazienti trapiantati di cuore è stato del 29,7%. La popolazione italiana di età superiore ai 70 anni rappresenta l'85% di tutti i decessi correlati al Covid-19 con un tasso di mortalità > 26%¹. Il tasso di mortalità dei trapiantati di cuore con Covid-19 è simile alla mortalità del 25% riportata da Latif e gli altri³ nella loro coorte. Una recente metanalisi dei casi di Covid-19 ha mostrato un rischio maggiore di

Tabella IV. Caratteristiche della 2° coorte di pazienti riceventi trapianto di cuore positivi per SARS-CoV-2.

| | All (n=6) | | All (n=6) |
|------------------------------|------------------|--|------------------|
| Demografica | | Terapia immunosoppressiva | |
| Età (anni) | 59,0 (48,3-73,5) | Ciclosporina | 3 (50%) |
| Genere (maschio) | 4 (67%) | Tacrolimus | 1 (17%) |
| Tempo dal trapianto (anni) | 7,8 (3,7 – 18,3) | Prednisone | 3 (50%) |
| Fattori di rischio | | Micofenolato | 4 (67%) |
| BMI (kg/m ²) | 26,9 (22,7-29,9) | Everolimus | 1 (17%) |
| Obesità | 2 (33%) | Azatioprina | 0 (0%) |
| Iipertensione arteriosa | 4 (67%) | Terapia anticoagulante | 0 (0%) |
| Dislipidemia | 2 (33%) | Risultati di laboratorio all'ultimo follow up | |
| Diabete mellito | 2 (33%) | Conta leucocitaria (cellule per 10 ⁹ /L) | 5,48 (5,11-6,66) |
| Storia di tabagismo | 0 (0%) | Linfociti (cellule per 10 ⁹ /L) | 1,22 (0,92-1,77) |
| Arteriopatia periferica | 0 (0%) | Esordio Covid-19 | |
| BPCO | 1 (17%) | Sintomi di presentazione | 4 (66%) |
| Pregressi eventi neurologici | 0 (0%) | Febbre | 4 (66%) |
| Neoplasie | 2 (33%) | Tosse | 2 (33%) |
| Dialisi | 0 (0%) | Dispnea | 2 (33%) |
| GFR (ml/min) | 43,5 (39,0-73,5) | Mialgia | 2 (33%) |
| Precedenti PCI | 1 (17%) | Emicrania | 1 (17%) |
| Rigetto cellulo-mediato | 1 (17%) | Anosmia | 0 (0%) |
| Rigetto umorale | 0 (0%) | Sinusite | 0 (0%) |
| Punteggio CAV | 0 (0-3) | Sintomi gastrointestinali | 0 (0%) |
| Classe NYHA | | Tampone naso-faringeo positivo | 6 (100%) |
| I | 4 (66%) | Evidenza radiografica di polmonite | 1 (17%) |
| II | 2 (33%) | Picco febbrile (°C) | 38,1 (37,7-38,4) |
| III | 0 | Durata della febbre (giorni) | 4,8 (4,5-5,0) |
| IV | 0 | Durata dei sintomi (giorni) | 6,0 (4,8-7,0) |
| FE (%) | 58,5 (55,8-62,8) | Ospedalizzazione | 1 (17%) |
| | | Modifica della terapia immunosoppressiva | 1 (17%) |
| | | Profilassi antibiotica | 4 (67%) |
| | | Morte | 0 (0%) |

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporeo; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; PCI, angioplastica percutanea; NYHA, New York Heart Association; FU, follow up; FE, frazione d'eiezione.

sviluppare malattie gravi e letali nei pazienti di sesso maschile, soprattutto se hanno più di 65 anni e sono fumatori attivi. In aggiunta anche comorbidità come ipertensione, diabete e malattie cardiovascolari e respiratorie possono influenzare la prognosi⁶. I nostri risultati confermano queste osservazioni. Secondo la nostra analisi univariata, età, classe funzionale NYHA più alta, diabete, malattia renale cronica, malattia vascolare periferica, vasculopatia dell'allograft cardiaco e saturazione di ossigeno più bassa al momento del ricovero (correlata a grave coinvolgimento polmonare e ritardo nell'invio in ospedale), possono spiegare il tasso di mortalità osservato più elevato. Nella popolazione non sopravvissuta, gli effetti cardiovascolari correlati al diabete sono riconducibili al più alto tasso di arteriopatia extracardiaca e precedente intervento coronarico percutaneo, nonché da un eGFR medio più basso. Come riportato in una metanalisi di Li et al.⁷, il diabete mellito era 2 volte più frequente nelle unità di terapia intensiva/casi gravi rispetto ai soggetti non diabetici. Anche il diabete mellito stesso può presentare una risposta immunitaria anormale caratterizzata da un aumento della produzione di citochine e dall'inibizione dei macrofagi e dell'attivazione delle cellule T, che porta a una maggiore suscettibilità alle infezioni⁸. Anche il controllo glicemico alterato è associato ad un aumentato rischio di coinfezione batterica e polmonite⁹. Sono state osservate differenze nell'età, nell'eGFR e nell'uso di prednisone tra pazienti ospedalizzati e non ospedalizzati, ma la rilevanza in termini clinici di questi risultati rimane sconosciuta a causa della piccola dimensione del campione di questo studio. La maggior parte (81%) dei pazienti in questa casistica è stata ricoverata in ospedale a causa di febbre e insufficienza respiratoria ipossiémica. Degli individui con grave coinvolgimento polmonare primario, il 32% ha richiesto solo ventilazione meccanica non invasiva, mentre solo il 4% ha necessitato di ventilazione meccanica assistita invasiva. Tuttavia, il tasso di mortalità era molto più alto (30%) per i pazienti con presentazione clinica a carico soprattutto dell'apparato respiratorio, infatti, l'insufficienza respiratoria era la loro principale causa di morte. Questi risultati esigui possono essere giustificati dalla rapidità con cui la pandemia si è diffusa nel Nord Italia, causando una grave carenza di posti letto in terapia intensiva nel giro di pochi giorni. In queste circostanze, sono stati compiuti sforzi eroici per gestire pazienti critici in unità operative non adibite per le cure intensive. È plausibile che la mancanza di risorse sanitarie nel mezzo di un'emergenza schiacciante possa aver contribuito all'alto tasso di mortalità della coorte dei nostri pazienti. L'eliminazione della terapia immunosoppressiva è stata segnalata in alcuni casi di riceventi di trapianto di

organi solidi infettati dal virus SARS-CoV-2¹⁰; tuttavia, abbiamo ipotizzato che la sospensione potesse condurre al fallimento del trapianto cardiaco a causa "dell'effetto rebound" della memoria immunologica, potenzialmente esacerbata dallo stato iperinflammatorio. Invece, il centro che partecipa a questo studio osservazionale prospettico ha scelto di ridurre la terapia immunosoppressiva nei pazienti marcatamente linfopenici e febbrili in modo che i componenti del sistema immunitario acquisito possano essere reclutati contro l'infezione virale. Sebbene consapevoli delle controversie in corso sull'uso dell'idrossiclorochina, questo farmaco è stato utilizzato nella maggior parte dei pazienti per la sua attività antinfiammatoria¹¹. Nonostante la mancanza di accordo nella comunità scientifica e la consapevolezza delle interazioni farmacologiche con la calcineurina e gli inibitori mTOR¹², la terapia antiretrovirale con ritonavir/lopinavir è stata utilizzata in quasi il 50% dei pazienti. In un solo caso abbiamo utilizzato tocilizumab, un anticorpo monoclonale contro l'interleuchina-6. Tocilizumab è attualmente utilizzato in alcune forme di sindromi da rilascio di citochine ed è stato in fase di studio per il trattamento di Covid-19, sebbene non siano stati ancora dimostrati chiari benefici¹³. Non abbiamo osservato miocardite correlata a Covid-19. Sebbene le biopsie endomiocardiche non siano state eseguite a causa della necessità di enormi risorse sanitarie, la FEVS persistentemente normale associata a minimi cambiamenti nei biomarcatori miocardici e la mancanza di necessità di supporto circolatorio meccanico sono elementi a favore della convinzione che la miocardite Covid-19-correlata non si sia verificata nei nostri trapiantati di cuore. Sono stati utilizzati antibiotici profilattici ad ampio spettro per evitare infezioni batteriche sovrapposte, il cui rischio era aumentato dalla linfocitopenia e dal ricovero prolungato. Sono stati utilizzati prevalentemente beta-lattamasi e macrolidi ed è stata utilizzata una seconda linea di terapia antibiotica mirata nei casi di identificazione di patogeni specifici. Il fatto che su 5 pazienti con sovrainfezioni batteriche confermate, 4 abbiano sviluppato sepsi e 2 siano morti, conferma la saggezza del nostro approccio, che potrebbe aver evitato più decessi correlati a infezioni batteriche sovrapposte. Nei pazienti con malattia grave, abbiamo utilizzato dosi terapeutiche di eparina a basso peso molecolare per prevenire il rischio tromboembolico venoso. La coagulopatia con trombofilia del microcircolo nelle forme gravi è correlata allo stato iperinflammatorio dovuto all'infezione stessa e correla con gli esiti peggiori¹⁴. I test di aggregometria e tromboelastografia non sono stati eseguiti a causa dell'urgenza della situazione e della scarsità di risorse. Durante il follow-up, purtroppo,

abbiamo osservato il verificarsi di 2 nuovi decessi e una seconda ondata di infezioni che ha coinvolto 6 nuovi pazienti. Per quanto riguarda i 2 decessi, il primo paziente è stato messo in auto-quarantena e il suo regime immunosoppressivo è stato lasciato invariato. Morì a causa di un'infezione polmonare correlata al CMV. Si può ipotizzare che un'alterazione dello stato immunosoppressivo abbia favorito la replicazione del CMV. Il secondo paziente, nel quale era stata precedentemente ridotta la terapia immunosoppressiva, è stato dimesso a domicilio con terapia standard. Probabilmente, questo è bastato per innescare un rigetto che si è rivelato in seguito, con shock cardiogeno. Il decesso è poi avvenuto per complicazioni di natura nosocomiale per il ricovero successivo. È evidente che i livelli plasmatici degli immunosoppressori devono essere strettamente monitorati dopo modifiche della terapia durante la malattia e il follow-up.

Per quanto riguarda le nuove infezioni che abbiamo registrato, in 5 casi, essendo asintomatici, come nei casi precedenti descritti, non abbiamo modificato la terapia immunosoppressiva né aggiunto farmaci antivirali, ma abbiamo conseguito uno stretto monitoraggio clinico domiciliare. In 1 paziente, in cui il coinvolgimento polmonare era più importante, è stata necessaria l'ospedalizzazione come discusso in precedenza, ed è stata eseguita riduzione della terapia immunosoppressiva e aggiunta di antibiotici per evitare infezioni opportunistiche. Le caratteristiche cliniche dei pazienti in auto-quarantena erano comparabili indipendentemente dalla coorte considerata. I dati qui presentati evidenziano che i riceventi di trapianto di cuore sono estremamente vulnerabili alle complicanze sfavorevoli dell'infezione da Covid-19. Il fatto che per alcuni pazienti sia stato possibile il trattamento con successo tramite auto-quarantena a domicilio non consente di ridurre il livello di attenzione delle cure nei confronti di questa coorte di pazienti, ma anzi sottolinea l'importanza e la necessità di un tempestivo indirizzamento dei cardiotrapiantati ai rispettivi centri di controllo clinico di appartenenza. Esiste infatti il rischio, anche se i casi osservati sono pochi nella nostra esperienza, che da un lato si vada verso uno stato di eccessiva immunosoppressione con il rischio di infezioni opportunistiche, e dall'altro verso uno stato di ridotta immunosoppressione con la possibilità di rigetto. L'elevata mortalità che abbiamo osservato sembra non essere correlata alla disfunzione o al rigetto dell'allograft. La riduzione dell'immunosoppressione nelle forme gravi di malattia è necessaria per 2 aspetti fondamentali: primo, promuovere la risposta immunitaria contro l'infezione virale, e secondo, ridurre il rischio di superinfezioni legate al ricovero ospedaliero. Alla

luce di quanto emerso, per i futuri cardiotrapiantati ospedalizzati per Covid-19, la nostra strategia consisterà nella ricerca di equilibrio dell'immunosoppressione riducendo la terapia immunosoppressiva e introducendo profilassi antibiotica, il tutto associato alle migliori cure di supporto disponibili. Riteniamo che nelle forme asintomatiche la terapia immunosoppressiva possa rimanere invariata fino alla comparsa dei primi sintomi. Uno dei principali risultati, alla luce di questa esperienza, è che ci sia sempre un attento monitoraggio del paziente, perché l'evoluzione della malattia virale è imprevedibile.

Limiti dello studio

In primis in assenza di un gruppo di controllo, sebbene questa rappresenti la serie di cardiotrapiantati con Covid-19 più vasta, lo studio risulta essere di natura prettamente osservazionale. La coorte presentata potrebbe non essere del tutto rappresentativa della popolazione trapiantata di cuore in generale, a causa della sua restrizione geografica al Nord Italia e della sua diagnosi precoce nel corso della pandemia. La prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe essere stata sottostimata perché i riceventi di trapianto di cuore asintomatici non sono stati testati. Poiché stanno emergendo sempre più prove sull'assenza di benefici derivanti dall'uso di terapie antinfiammatorie o antivirali¹¹, alcuni dei trattamenti proposti per i nostri pazienti potrebbero sembrare obsoleti. Questi limiti vanno visti nel contesto di un'infezione in rapida diffusione che ha travolto il Sistema Sanitario del Nord Italia, nonostante gli sforzi eroici dei suoi operatori sanitari.

Conclusioni

I cardiotrapiantati sono particolarmente vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2 e hanno sperimentato una mortalità 2 volte più elevata rispetto alla popolazione generale. Sono stati identificati fattori di rischio specifici per malattie gravi e mortalità più elevata. La strategia di ridurre l'intensità dell'immunosoppressione e di utilizzare la profilassi antinfiammatoria e antibiotica si è rivelata vincente, ma richiede uno studio con una coorte di pazienti più ampia per la gravità della malattia da Covid-19 nei riceventi di trapianto di cuore sottolinea l'importanza fondamentale di un invio tempestivo a centri di trapianto di cuore specializzati. Nonostante i limiti riconosciuti, questo studio ha valutato la più grande popolazione di riceventi di trapianto di cuore infettati da SARS-CoV-2 fino ad oggi.

Key messages

- I pazienti cardiotrapiantati rappresentano un pool di soggetti a rischio per l'infezione di SARS-CoV-2 e necessitano di una particolare attenzione clinica correlata alla cronica terapia immunosoppressiva.
- L'equilibrio labile tra immunosoppressione, necessaria per il rischio di rigetto d'organo e immunocompetenza, per fronteggiare il rischio di infezione è la più grande sfida di gestione terapeutica da raggiungere per i soggetti con trapianto di cuore, specie se a rischio di infezione per SARS-CoV-2.
- La maggiore suscettibilità dei pazienti cardiotrapiantati ha mostrato una maggiore incidenza e letalità da Covid-19. Alla luce della gravità della malattia e della complessità di gestione clinica e terapeutica, si raccomanda invio tempestivo a centri di trapianto di cuore specializzati.
- Ad oggi ancora non esiste correlazione scientifica tra l'infezione di SARS-CoV-2 e danno miocardico acuto.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Ringraziamenti. Gli autori ringraziano Giuseppe Toscano, MD, e Angela Fraiese, MD (Ospedale di Padova, Padova), Francesco Serafini, MD (Ospedale dell'Angelo, Mestre Venezia), Angela Ribola, MD (Ospedale di Cremona, Cremona), e Attilio Lanzini, MD (Ospedale di Manerbio, Manerbio) per il supporto nella raccolta dati.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza Integrata COVID-19 in Italia, aggiornamento del 30 Giugno 2020. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard>. Accessed June 30, 2020.
2. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 496-7.
3. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al. Characteristics and outcomes of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol* 2020 May 13 [E-pub ahead of print].
4. Mehta P, McAuley DE, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-4.
5. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* 2020; 20: 1800-8.
6. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81:e16-25.
7. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 531-8.
8. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care* 2018; 41: 2127-35.
9. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, et al. Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Med* 2019; 8: 2219.
10. Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020; 20: 1859-63.
11. FDA letter revoking of emergency use authorization for emergency use of chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate, June 15, 2020. US Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/media/138945/download>. Accessed June 15, 2020.
12. Elens L, Langman LJ, Hesselink DA, et al. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drugdrug interactions. *Ther Drug Monit* 2020; 42: 360-8.
13. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *J Clin Virol* 2020; 127: 104380.
14. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120: 998-1000.

L'articolo è una rielaborazione in italiano di: Bottio T, Bagozzi L, Fiocco A, et al. COVID-19 in Heart Transplant Recipients: A Multicenter Analysis of the Northern Italian Outbreak. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 52-61.