

# SACRO CUORE DON CALABRIA



## RELAZIONE CLINICO-SCIENTIFICA

Giugno 2018 – Giugno 2020

I R C C S



## Indice

<u>Note di presentazione</u>	<u>4</u>
Il Presidente	6
L'Amministratore Delegato	8
Organigramma dell'Ospedale	9
Il Direttore Scientifico	10
<u>Presentazione di carattere generale del Direttore Sanitario</u>	<u>12</u>
<u>Decreto 23 maggio 2018</u>	<u>20</u>
<u>Verbale della Commissione per il Riconoscimento</u>	<u>22</u>
<u>Organigramma della Direzione Scientifica</u>	<u>31</u>
<u>Introduzione della Nota per la Site Visit 2020</u>	<u>32</u>
<u>Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia</u>	<u>40</u>
Attività clinica e di laboratorio	41
Attività di ricerca	52
<u>Trasferimento Tecnologico</u>	<u>60</u>
<u>Organizzazione della Direzione Scientifica</u>	<u>61</u>
<u>Unità di Ricerca Clinica</u>	<u>64</u>
<u>Formazione</u>	<u>65</u>
<u>Collaborazioni e ruoli internazionali</u>	<u>70</u>
<u>CV sintetici nuovo personale di ricerca 2018-2020</u>	<u>73</u>
<u>Pubblicazioni scientifiche 2018-2019-2020 (aggiornato a fine giugno)</u>	<u>86</u>
<u>Pubblicazione su Lancet Infectious Diseases</u>	<u>100</u>



NOTE DI PRESENTAZIONE



**San Giovanni Calabria**

## IL PRESIDENTE

“Il malato è, dopo Dio, il nostro vero padrone”. San Giovanni Calabria pronunciò questa frase 80 anni fa, quando il Sacro Cuore era solo un piccolo ospizio in Valpolicella non ancora terra del vino, abitata soprattutto da contadini con appena il necessario per arrivare a fine giornata. Oggi l’ospedale della Congregazione Poveri Servi della Divina Provvidenza fondata da Don Calabria, totalmente equiparato alle strutture ospedaliere pubbliche, è il quinto nosocomio del Veneto per numero di ricoveri e vanta eccellenze di livello nazionale, ma quanto pronunciato dal fondatore dell’Opera rimane, seppur nei limiti dell’azione umana, la stella polare che guida gli operatori di questo ospedale.

E’ quindi sempre attuale l’invito del nostro fondatore a prendersi cura del paziente in maniera globale, non dimenticando mai che i nostri sforzi devono essere rivolti non solo alla malattia, ma al malato: persona che ha bisogno sia di cure mediche ma anche di accompagnamento umano e spirituale. Soprattutto i “poveri fra i poveri”, come gli anziani non autosufficienti, i malati psichici o le persone in stato vegetativo permanente, che trovano nelle strutture sociali della “Cittadella della Carità” – unico esempio in Italia dove insiste su una sola area, integrandosi, oltre all’ospedale Sacro Cuore Don Calabria anche una Rsa di secondo livello e una casa di riposo – ospitalità e cura.

“Fare il bene, bene”. E’ un’altra grande eredità che abbiamo ricevuto dal nostro fondatore a cui il “Sacro Cuore Don Calabria” ha mantenuto fede anche garantendo ai pazienti l’eccellenza di quanto oggi la medicina può offrire nell’ambito diagnostico e terapeutico. L’adeguamento delle nostre strutture dal punto di vista alberghiero, si è coniugato in questi anni con l’acquisizione di strumentazioni tecnologiche di ultima generazione e di professionalità medico-scientifiche di alto livello, facendo della formazione continua di tutto il personale una delle caratteristiche portanti di questo ospedale.

Fr. Gedovar Nazzari



**Ingresso principale IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria**

### L'AMMINISTRATORE DELEGATO

---

Come tutte le attività umane, sia produttive che di servizio, anche in Sanità l'innovazione di processo e di prodotto è un fattore fondamentale al fine di ottimizzare la qualità delle prestazioni per il paziente-persona e di migliorare l'efficienza e l'economicità del sistema sanitario.

L'ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar ha impegnato negli ultimi anni quote importanti del proprio bilancio in ricerca e sviluppo, non solo rivolte all'aggiornamento tecnologico delle attrezzature, ma anche nell'investimento in capitale umano, che è forse ancor più importante in una realtà come la nostra. Ne sono testimonianza la progressione numerica delle prestazioni, la produzione scientifica e la quota di afflusso di pazienti da fuori Regione Veneto, risultati che ci pongono ai primi posti tra le strutture ospedaliere del Veneto.

Anche il riconoscimento del carattere scientifico dell'Istituto è stato volano di un ulteriore impegno innovativo, di lavoro, ricerca, pensiero ed assistenza, mirando sempre di più, e con passione, a quegli ideali di umana solidarietà e buona medicina che il nostro Fondatore, San Giovanni Calabria, ci ha tramandato e per i quali il nostro impegno non verrà mai a mancare. Con l'umile orgoglio di avere sempre cercato di compiere al meglio il nostro dovere.

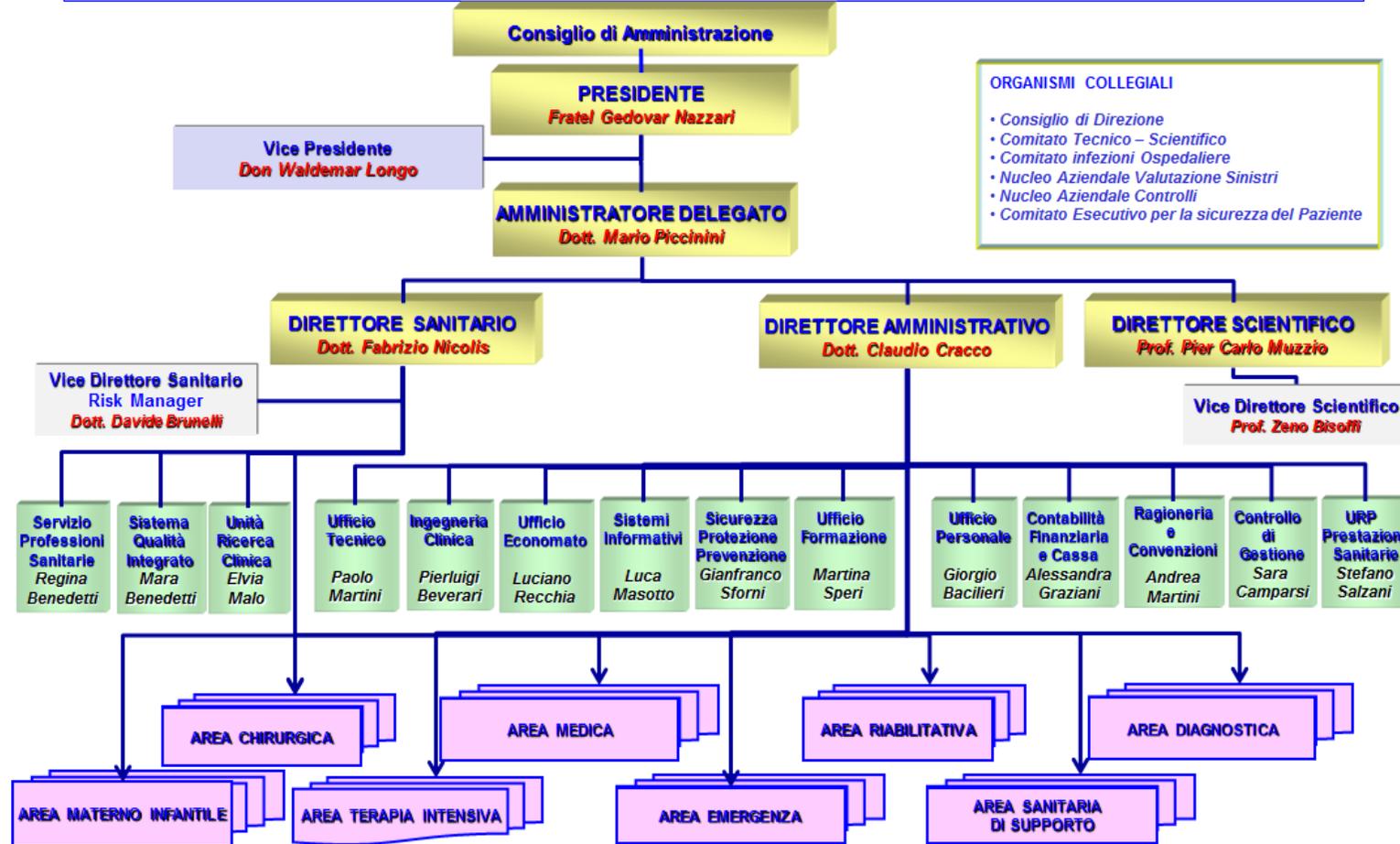
Dott. Mario Piccinini



**IRCCS**  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
Sacro Cuore - Don Calabria  
Ospedale Civile e Istituto Ospedaliero Accademico - Regione Veneto  
Via del Manservant

## Organigramma

Ed. 17  
Marzo 2020  
Pag. 1\_2



## IL DIRETTORE SCIENTIFICO

Il riconoscimento del carattere scientifico dell'Istituto Don Calabria di Negrar, avvenuto due anni or sono è stato il felice esito di un lungo, laborioso, fruttuoso e felice lavoro di collaborazione, di stimolo e di critica con il Ministero della Salute e la Regione del Veneto. Non è stato facile. Ma grazie alle correzioni e ai suggerimenti proposti dopo la prima site visite a maggio 2016 e al grande impegno del Prof. Bisoffi con la sua équipe e dell'Amministrazione il risultato è stato finalmente ottenuto.

La storia della nostra attività nelle malattie tropicali nasce da lontano, tanto che era già riconosciuta come Centro collaboratore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e sostanziata anche dal lavoro svolto negli ospedali collegati situati in Luanda, Angola e a Marituba in Brasile.

Il nostro ruolo nelle malattie infettive in generale ha storia più recente ma solidamente impiantata, anche grazie alla collaborazione con l'Istituto Spallanzani di Roma ed ai consigli del Prof. Ippolito. Essere il secondo istituto riconosciuto in Italia per questa disciplina è stato ed è un grande impegno. L'attività clinica e l'attività scientifica quando fatte con passione, sono un pesante onere per le ancora poche spalle disponibili: vorrei dire che labor et amor omnia vincit.

Ci siamo trovati quest'anno nel mezzo della bufera della pandemia, che ancora ci condiziona la vita ed abbiamo dovuto rinforzare, anzi fortificare i nostri presidi, tanto da passare a 100 posti letto dedicati ed attivare 20 sperimentazioni cliniche tutt'ora in corso. La soddisfazione c'è stata perché il nostro tasso di mortalità ospedaliera è stato tra i più bassi della Regione, 19% contro una media di 28% ed oggi possiamo dire di sentirci sufficientemente preparati, anche per la preziosa competenza della Direzione Sanitaria, ad affrontare una eventuale seconda ondata, che speriamo vivamente non sia altrettanto devastante. Va anche ricordato che nella nostra RSA abbiamo avuto zero contagi da Coronavirus sino ad ora.

Oggi attendiamo con trepidazione la site visit di conferma da parte della Commissione Ministeriale, consapevoli che si poteva fare di più e meglio, ma con la serena coscienza di aver dato il massimo impegno in questi due anni, e mi sento di dover ringraziare di cuore tutti coloro che con animo generoso e disponibile hanno lavorato duramente in questo periodo.

Per aspera ad astra. Speriamo sia vero.

Prof. Pier Carlo Muzzio

 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico <b>Sacro Cuore - Don Calabria</b> Ospedale Universitario e Fondazione Ospedaliera Académica - Regione Veneto Nigra (Vicenza)	<h2 style="color: #008000;">Organigramma</h2>	Ed. 17 Marzo 2020 Pag. 2_2
--	---	----------------------------------

*In riferimento alla Scheda Ospedaliera DGR nr. 614 del 14 maggio 2019*

AREA CHIRURGICA Degenza e Ambulatoriale	AREA MEDICA Degenza e Ambulatoriale	AREA MATERNO/INFANTILE Degenza e Ambulatoriale	AREA RIABILITATIVA Degenza e Ambulatoriale	AREA DIAGNOSTICA Servizi di diagnosi e cura	AREA TERAPIA INTENSIVA
<p><b>Chirurgia Generale con attività di Chirurgia Plastica, Odontoiatria, Retto-intestinale, attività per TAVI e Cardiologia Interventistica in convenzione cardio-Chirurgia dell'AOU di VR</b> <i>Dr. Giacomo Ruffo</i></p>	<p><b>Cardiologia con attività di Emodinamica Interventistica (h 24)</b> <i>Dr. Giulio Molon</i></p>	<p><b>Ginecologia e Ostetricia con attività di Procreazione Medicalmente Assistita</b> Struttura di riferimento Regionale per l'endometriosi <i>Dr. Marcello Ceccaroni</i></p>	<p><b>Neuroriabilitazione</b> Struttura riabilitativa integrata per la neuroriabilitazione e gravi cerebrolesioni acquisite <b>Unità Spinale</b> Struttura riabilitativa integrata per le mielolesioni <i>Dr. Giuseppe Armani</i></p>	<p><b>Anatomia Patologica</b> con attività di Biologia Molecolare <i>Prof. Giuseppe Zamboni</i></p>	<p><b>Terapia Intensiva con attività di Terapia del Dolore e Cure Palliative</b> <i>Dr. Massimo Zamperini</i></p>
<p><b>Chirurgia Senologica</b> <i>Dr. Alberto Massocco</i></p>	<p><b>Gastroenterologia con attività di End. Digestiva Alcolologia e Malattie Infiammatorie Croniche</b> <i>Dr. Paolo Bocus</i></p>	<p><b>Pediatria con attività di Patologia Neonatale</b> <i>Dr. Antonio Deganello</i></p>	<p><b>Recupero e Riabilitazione Funzionale A Lungodegenza</b> <i>Dr. Zeno Cordioli</i></p>	<p><b>Diagnostica per Immagini</b> <i>Dr. Giovanni Carbognin</i></p>	<p><b>Terapia Intensiva Cardiologica</b> <i>Dr. Giulio Molon</i></p>
<p><b>Chirurgia Toracica</b> <i>Dr. Alberto Terzi</i></p>	<p><b>Geriatria</b> <i>Dr.ssa Emanuela Turcato</i></p>		<p><b>Recupero e Riabilitazione Funzionale B</b> <i>Dr. Roberto Filippini</i></p>	<p><b>Medicina Nucleare con attività di Terapia Radiometabolica e Ciclotrone</b> <i>Dr. Matteo Salgarello</i></p>	<p style="text-align: center;"><b>AREA EMERGENZA</b></p>
<p><b>Chirurgia Vascolare</b> <i>Dr. Antonio Maria Jannello</i></p>	<p><b>Malattie Infettive</b> Centro rif. Mal. Tropicali. IRCCS Malattie Infettive e Tropicali <i>Prof. Zeno Bisoffi</i></p>		<p><b>Serv. Medicina Fisica e Riabilitativa</b> <i>Dr. Renato Avesani</i></p>	<p><b>Radioterapia</b> Struttura di riferimento regionale <i>Prof. Filippo Alongi</i></p>	<p><b>Pronto Soccorso con OBI</b> <i>Dr. Flavio Stefanini</i></p>
<p><b>Oculistica</b> Struttura di riferimento regionale per il trattamento le gravi patologie retiniche <i>Dr.ssa Grazia Perfile</i></p>	<p><b>Medicina Generale</b> Endocrinologia, Malattie Metaboliche, Reumatologia e Pneumologia <i>Dr. Guido Arcaro</i></p>			<p><b>Breast Unit</b> Centro di senologia multidisciplinare <i>Dr.ssa Stefania Gori</i></p>	<p style="text-align: center;"><b>AREA SANITARIA DI SUPPORTO</b></p>
<p><b>Ortopedia e Traumatologia con attività di Medicina dello Sport</b> Centro Trauma di zona <i>Dr. Claudio Lorzi</i></p>	<p><b>Neurologia</b> Unità Neurovascolare di 1° liv. per Trattamento trombolitico <i>Dr. Fabio Marchioretto</i></p>			<p><b>Laboratorio Analisi</b> Medicina Trasfusionale <i>Dr. Antonio Conti</i></p>	<p><b>Gruppo Operatorio</b> Direzione Sanitaria</p>
<p><b>Otorinolaringoiatria</b> <i>Dr. Sergio Albanese</i></p>	<p><b>Oncologia</b> <i>Dr.ssa Stefania Gori</i></p>			<p><b>Epidemiologia e Laboratorio Malattie Tropicali</b> <i>Prof. Zeno Bisoffi</i></p>	<p><b>Centrale Sterilizzazione</b> Direzione Sanitaria</p>
<p><b>Urologia</b> <i>Dr. Stefano Cavalleri</i></p>				<p><b>Microbiologia</b> <i>Prof. Zeno Bisoffi</i></p>	<p><b>Area Poliambulatoriale</b> Direzione Sanitaria</p>
					<p><b>Farmacia con UFA</b> <i>Dr.ssa Teresa Luppini</i></p>

## PRESENTAZIONE DI CARATTERE GENERALE

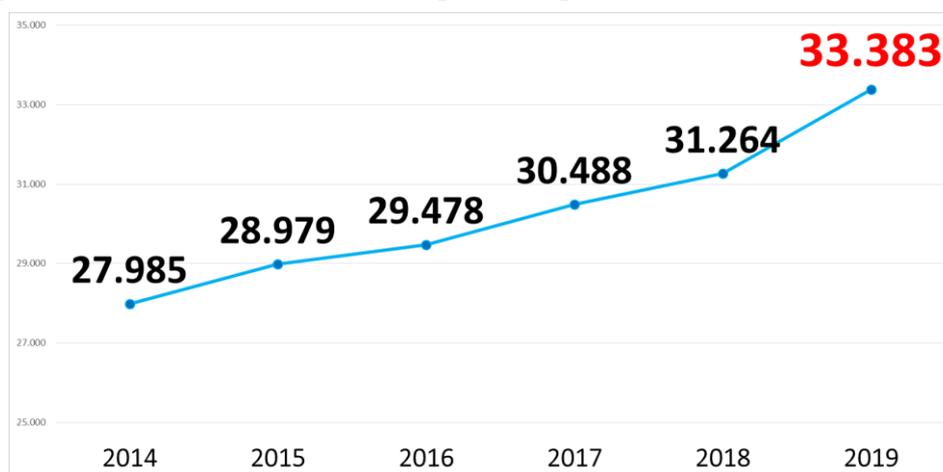
### IL DIRETTORE SANITARIO

L'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar di Valpolicella (Verona) è un Ospedale Classificato, confermato Presidio Ospedaliero accreditato dalla Regione Veneto con DGR n. 614 del 14 maggio 2019. Con Decreto Ministeriale 23 maggio 2018 ha ottenuto il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nella disciplina "Malattie Infettive e Tropicali".

Nell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria sono presenti tutte le principali specialità di area medica, chirurgica, terapia intensiva, materno-infantile e riabilitativa, con una dotazione totale di 508 posti letto di cui 66 per pazienti extraregione.

Il Sacro Cuore è inserito all'interno della "Cittadella della Carità" fondata da San Giovanni Calabria, che rappresenta nel suo complesso un modello - probabilmente unico in Italia - di "Comprehensive Health Center", che comprende anche 365 posti letto socio-sanitari extraospedalieri (Residenza Sanitaria Assistita, Casa di Riposo, Stati Vegetativi Permanenti, persone con disagio psichico cronico).

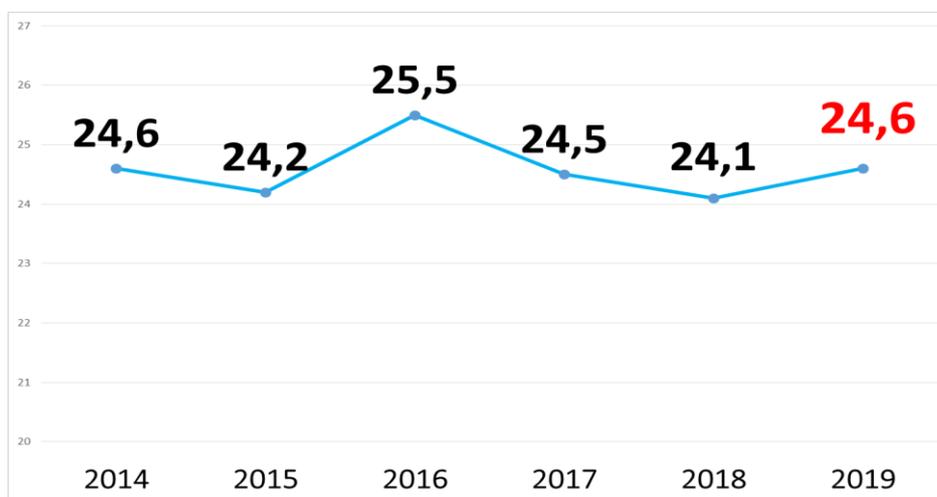
L'attività del Sacro Cuore ha una forte componente chirurgica di alta complessità e una sempre più rilevante vocazione oncologica. Dei 31.264 ricoveri, ordinari e diurni, effettuati nel 2018 (numero che lo pone al 5° posto tra le strutture ospedaliere del Veneto) il 63% è di tipo chirurgico, con una quantità di interventi in sala operatoria che ha toccato quota 20.800. Nello stesso anno l'attività ambulatoriale ha contato oltre 1.400.000 prestazioni. Nel 2019 il numero dei ricoveri è salito a 33.383 di cui il 62% di tipo chirurgico (numeri di interventi in sala operatoria pari a 21.300).



Ricoveri 2014-2019

L'attività ambulatoriale ha raggiunto un numero di prestazioni pari a 1.450.000.

L'IRCCS, considerate le eccellenze sanitarie e le attività di alta complessità che lo caratterizzano, ha una forte attrattività extraregionale, che nel 2018 è stata pari al 24,1% dei ricoveri ordinari e diurni effettuati, mentre nel 2019 è stata pari al 24,6% dei ricoveri ordinari e diurni effettuati.



Attrazione extraregionale (%)

Di seguito si riporta una sintesi dell'attività assistenziale complessiva dell'Ospedale Sacro Cuore Don Calabria nel 2018 e nel 2019.

### Anno 2018

N° totale di Posti Letto: 508 di cui 66 per paz. extraregione

N° totale Ricoveri per Anno 31.264 (Fig. 2)

Attrazione extraregionale: 24,1 (Fig. 3)

Peso medio DRG: 1,95 (Fig. 4)

DRG chirurgici: 63%, DRG medici: 27%

N. totale ricoveri annuo per patologie relative alle richieste conferma: 1634

Rapporto Percentuale tra Ricovero Ordinario e Day Hospital/Day Surgery: Ordinari 58,6% Day Hospital 41,4%

Degenza media: Ordinari 7,6 gg malattie infettive e tropicali 9,92 gg

Indice comparativo di performance 0,832

Indice di case Mix per la misurazione della complessità della casistica trattata: 1,204

Prestazioni ambulatoriali: 1.411.573

**Anno 2019**

D. 1 N° totale di Posti Letto: 508 di cui 66 per paz. extraregione

(con DGRV n. 614 del 14 maggio 2019 sono state approvate le nuove Schede di dotazione delle Strutture Ospedaliere che assegnano all'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria n. 549 posti letto di cui 78 per paz. Extraregione)

D. 2 N° totale Ricoveri per Anno 33.383 (Fig. 2)

Attrazione extraregionale: 24,6 (Fig. 3)

Peso medio DRG: 1,87 (Fig. 4)

DRG chirurgici: 62%, DRG medici: 28%

N. totale ricoveri annuo per patologie relative alle richieste riconoscimento/conferma: 1577

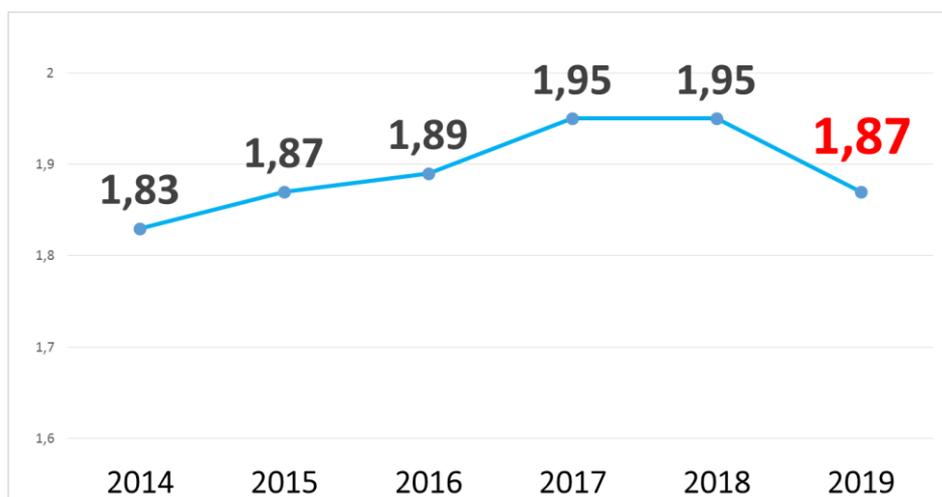
Rapporto Percentuale tra Ricovero Ordinario e Day Hospital/Day Surgery: Ordinari 57,8%, Day Hospital 42,2%

Degenza media: Ordinari 7,4 gg malattie infettive e tropicali: 10,52 gg

Indice comparativo di performance 0,822

Indice di case Mix per la misurazione della complessità della casistica trattata: 1,199

Prestazioni ambulatoriali: 1.452.116



**Peso medio DRG (Ricoveri Ordinari)**

Le Schede di Dotazione delle Strutture Ospedaliere della Regione Veneto hanno assegnato sei riconoscimenti all'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, sottolineando la rilevanza di alcune attività nel contesto regionale:

1. Il Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali è riconosciuto Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Tropicali. Si tratta di una conferma per un riconoscimento già presente nelle precedenti Schede ospedaliere del 2013, al quale era poi seguito nel settembre 2014 il riconoscimento di Centro collaboratore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la strongiloidosi. Il ruolo è stato confermato nel 2018 ampliando il riconoscimento alle altre malattie tropicali neglette.
2. L'Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia è riconosciuta Struttura di Riferimento Regionale per la ri protesizzazione di ginocchio e anca. L'Ortopedia si distingue da anni per l'attività di chirurgia protesica di anca e ginocchio per la quale ha un'attrazione extraregionale del 38,6%.
3. L'Unità Operativa di Oculistica è riconosciuta Struttura di Riferimento Regionale per il trattamento delle Gravi Patologie Retiniche. La chirurgia vitreo-retinica ha una forte attrazione extraregionale che si assesta intorno al 65% dei ricoveri. L'attività chirurgica si distingue in modo peculiare nel trattamento della degenerazione maculare senile di tipo essudativo (trattata in casi selezionati con due tipologie di intervento: la traslocazione maculare e il trapianto autologo di coroide), della traumatologia oculare, delle complicanze della miopia elevata quali distacco di retina con foro maculare e trazioni vitreo maculari, della proliferazione vitreo retinica (PVR) e della patologia oculare pediatrica (retinopatia del prematuro con distacco di retina trattativo, malformazioni congenite). Ulteriore elemento di eccellenza del reparto è la partecipazione al Progetto Retina Artificiale con la dott.ssa Grazia Pertile, primario dell'Oculistica e capofila del progetto, in collaborazione con l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) e il Politecnico di Milano.
4. L'Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia è riconosciuta Struttura di Riferimento Regionale per l'Endometriosi. L'attività di chirurgia dell'endometriosi complessa ha un'attrazione extraregionale del 68%.
5. L'Unità Operativa di Radioterapia Oncologica è riconosciuta Struttura di Riferimento Regionale per Radioterapia. La Radioterapia Oncologica è dotata di 4 acceleratori lineari, di cui uno di nuovissima introduzione, chiamato RM-Linac Unity, che unisce nella stessa macchina un acceleratore lineare (Linac) e una Risonanza Magnetica ad alto campo. Si

tratta di un'apparecchiatura unica in Italia: attualmente ve ne sono 7 in Europa e 11 nel Mondo. Negli ultimi anni sono stati acquisiti software innovativi che permettono l'esecuzione di avanzate tecniche di Radiochirurgia come "HyperArc", che permette il trattamento radioterapico simultaneo di metastasi multiple, e Novalis Brainlab, per il trattamento delle metastasi della colonna vertebrale e della base cranica. L'attrazione extraregionale del 2019 si è assestata intorno al 24,5%.

6. L'Unità Operativa di Medicina Nucleare e Ciclotrone è riconosciuta Centro Hub per l'attività di preparazione radiofarmaci per il Veneto e attività per terapia radiometabolica. La Medicina Nucleare ha un'elevata dotazione tecnologica di ultima generazione con la presenza di 2 CT/PET e con un Ciclotrone da 19 MeV - uno dei più grandi installati in Europa per uso sanitario - con annessa Radiofarmacia. Ha inoltre 2 stanze di degenza per la Terapia Radiometabolica. Nel 2019 si è registrata un'attrazione extraregionale del 32,4%.

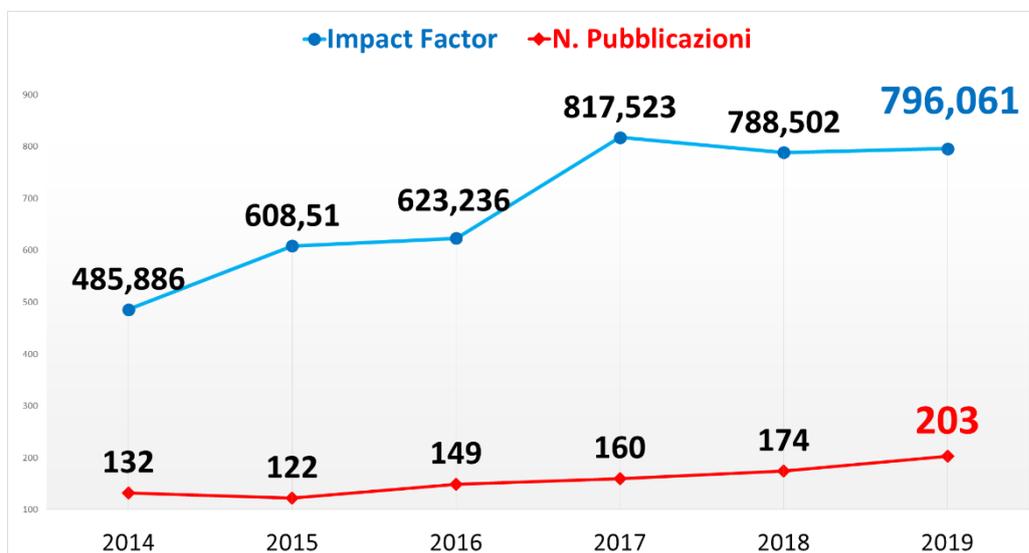
L'evoluzione tecnologica ha trovato terreno di implementazione anche in altre discipline all'interno dell'IRCCS Ospedale: ne sono un esempio il Robot chirurgico DaVinci Xi utilizzato dall'urologia, dalla chirurgia generale e dalla ginecologia, l'Esoscheletro utilizzato in riabilitazione, e la Biologia Molecolare applicata in Anatomia Patologica e nelle Malattie Infettive e Tropicali, la Biobanca.

Nel corso di questi anni, il Sacro Cuore ha sviluppato nel percorso oncologico importanti professionalità che, supportate dalle migliori tecnologie, svolgono attività clinica e di ricerca.

Ha avviato, inoltre, un percorso di presa in carico globale del paziente oncologico a partire dalla diagnosi e per tutto il suo iter di cura. Per facilitare ulteriormente il contatto dei pazienti o dei familiari con l'Ospedale è stato attivato il numero verde 800143143. In questo percorso che coinvolge più figure professionali di diverse discipline è stato adottato un modello organizzativo definito "Cancer Care Center", strutturato come una rete trasversale ai Dipartimenti, alle singole Unità operative e ai Servizi coinvolti nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente, che permette la rapida presa in carico di ogni paziente da parte di un team di specialisti. L'attività scientifica e di ricerca clinica del Sacro Cuore è andata crescendo nel corso degli anni: nel 2018 sono stati 75 gli studi clinici, osservazionali e sperimentali, che sono stati presentati al Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo. In stretto collegamento con il Comitato Etico e a supporto della ricerca clinica dell'Ospedale è stata strutturata

internamente l'Unità per la Ricerca Clinica formata da farmacisti, statistici e data manager, che ha il compito di gestire ogni fase dello studio clinico, dalla stesura del protocollo all'analisi dei risultati.

Nel 2019 sono stati pubblicati 203 articoli, per un Impact Factor globale di 796,06 punti.



#### IF dal 2014

Intensa è l'attività formativa, con oltre 700 eventi nel biennio 2018-2019 con oltre 130.000 crediti distribuiti ai partecipanti, di cui per la disciplina di interesse: 22 eventi e oltre 26.700 crediti distribuiti a più di 1000 partecipanti.

Il Sacro Cuore ha in atto convenzioni di collaborazione scientifica e didattica con le Università di Verona e di Brescia, e di collaborazione scientifica con numerose università e istituzioni italiane e internazionali.

#### Emergenza Coronavirus 2020

Per affrontare l'emergenza coronavirus, sono stati attivati 6 posti letto di terapia intensiva ed è stata incrementata di 25 posti letto la dotazione prevista per l'Unità di Malattie Infettive e Tropicali portandola a 42 letti totali di cui 10 di terapia sub-intensiva supportati da ventilatori ad alto flusso. Ovviamente è stato necessario attuare una politica di potenziamento del personale. Successivamente sono stati attivati e messi a disposizione in totale 14 posti letto di terapia intensiva, 12 posti letto di terapia semi-intensiva e 74 posti letto nelle malattie infettive per un totale di 100 posti letto per pazienti Covid-19.

Il Sacro Cuore ha, inoltre, messo a disposizione dell'ULSS 9 Scaligera il proprio laboratorio di biologia molecolare che, essendo all'inizio dell'emergenza l'unico della provincia, eccetto quello dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona, ha

effettuato la lettura di tutti i tamponi delle strutture pubbliche dell'ULSS 9, tanto che più del 50% dei tamponi effettuati al Sacro Cuore sono stati erogati a favore dei pazienti del territorio.

Dott. Fabrizio Nicolis



DECRETO 23 MAGGIO 2018

19-6-2018

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 140

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 31 maggio 2018

*Il direttore centrale:* VERDE

18A04293

**MINISTERO DELLA SALUTE**

DECRETO 23 maggio 2018.

**Riconoscimento del carattere scientifico nella disciplina «Malattie infettive e tropicali» all'«Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria», in Negrar.**

**IL MINISTRO DELLA SALUTE**

Visto il decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288, e successive modificazioni, concernente il riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) e, in particolare, l'art. 13, che riserva la possibilità ai policlinici, in cui insiste la prevalenza del corso formativo della facoltà di medicina e chirurgia, di essere riconosciuti per due discipline purché tra loro complementari e integrate e che stabilisce i requisiti necessari ai fini del riconoscimento del carattere scientifico dei medesimi Istituti;

Visto il decreto del Ministro della salute 14 marzo 2013, come modificato dal decreto del Ministro della salute 5 febbraio 2015, che individua la documentazione necessaria per il riconoscimento del carattere scientifico degli IRCCS, ai sensi dell'art. 14, comma 1, del richiamato decreto legislativo;

Vista la nota prot. n. 157857 del 15 aprile 2015, con la quale la Regione Veneto ha inoltrato, ai sensi dell'art. 14 del menzionato decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288, l'istanza di riconoscimento del carattere scientifico dell'Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria della Congregazione dei Poveri Servi della Divina Provvidenza - Casa Buoni Fanciulli - Istituto Don Calabria, per la disciplina di «malattie tropicali e medicina delle migrazioni», corredata della relativa documentazione, unitamente alla delibera di giunta regionale n. 386 del 31 marzo 2015, che attesta la coerenza del riconoscimento medesimo con la programmazione sanitaria regionale, nonché la nota del 23 novembre 2015, con la quale il suddetto Istituto ha trasmesso la documentazione aggiornata;

Vista la nota del 24 novembre 2016, con la quale la competente Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità ha comunicato all'Istituto e alla Regione interessata gli esiti dell'istruttoria svolta e, in particolare, le valutazioni rese dagli esperti della commissione di valutazione, nominata con decreto del Ministro della salute 10 marzo 2016, nell'ambito della relazione concernente il sopralluogo presso il medesimo Istituto in data 26 maggio 2016;

Vista la nota del 5 dicembre 2017, con la quale la Regione Veneto ha concordato e auspicato che, in coerenza con il Piano sanitario regionale, considerata anche la politica di attenzione e di interesse alle malattie emergenti, la precisa denominazione della disciplina oggetto di riconoscimento sia quella di «Malattie infettive e tropicali»;

Vista la relazione effettuata dalla predetta Commissione di valutazione all'esito dell'ulteriore sopralluogo effettuato presso l'Istituto in data 10 gennaio 2018;

Accertata la sussistenza dei requisiti previsti dall'art. 13, comma 3, lettere da a) ad h) del decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288, e successive modificazioni;

Visto il parere favorevole reso dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 9 aprile 2018 (Rep. Atti 75/CSR);

Vista la nota del 21 maggio 2018 prot. n. 186134/2018, con la quale il Presidente della Regione del Veneto ha espresso la propria formale intesa ai fini dell'adozione del provvedimento di riconoscimento dell'Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria di Negrar (VR) della Congregazione dei Poveri Servi della Divina Provvidenza - Casa Buoni Fanciulli - Istituto Don Calabria, per la disciplina «Malattie infettive e tropicali»;

Decreta:

Art. 1.

1. È riconosciuto il carattere scientifico nella disciplina «Malattie infettive e tropicali» dell'Ospedale Classificato Sacro Cuore - Don Calabria della Congregazione dei Poveri Servi della Divina Provvidenza - Casa Buoni Fanciulli - Istituto Don Calabria, ente con personalità giuridica di diritto privato, con sede in Negrar (VR), via Don Angelo Sempredoni, 5.

2. Il riconoscimento è soggetto a revisione, ai sensi dell'art. 15 del decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288, all'esito dell'invio dei dati aggiornati circa il possesso dei requisiti e della documentazione necessaria ai fini della conferma.

Roma, 23 maggio 2018

*Il Ministro:* LORENZIN

18A04235

**MINISTERO DELLE POLITICHE AGRICOLE ALIMENTARI E FORESTALI**

DECRETO 29 maggio 2018.

**Conferma dell'incarico al Consorzio di tutela del Salame di Varzi, a svolgere le funzioni di cui all'articolo 14, comma 15, della legge 21 dicembre 1999, n. 526, per la DOP «Salame di Varzi».**

**IL DIRIGENTE DELLA PQAI IV**

DELLA DIREZIONE GENERALE PER LA PROMOZIONE DELLA QUALITÀ AGROALIMENTARE E DELL'IPPICA

Visto il regolamento (CE) n. 1151/2012 del Consiglio del 21 novembre 2012 relativo ai regimi di qualità dei prodotti agricoli ed alimentari;





VERBALE DELLA COMMISSIONE PER IL RICONOSCIMENTO



**Ministero della Salute**

*Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità*

**RELAZIONE**

**Commissione di Valutazione  
sulla sussistenza dei requisiti di cui all'art. 13 - comma 3 del  
D.lgs.288/2003 s.m.i. per il riconoscimento del carattere scientifico  
dell'“Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria” di Negrar (VR)**

Negrar, 10 gennaio 2018

## 1. COMMISSIONE DI VALUTAZIONE.

In data 10/01/2018 alle ore 10,30, nella sede dell'Ospedale Sacro cuore – Don Calabria, in via Don Sempreboni, 5, si sono riuniti i Componenti della Commissione di valutazione nominati dal Ministero della Salute:

- Dott.ssa Concetta Mirisola
- Dott. Andrea Pietrobattista
- Dott.ssa Gabriella Paoli

Hanno pure partecipato ai lavori della Commissione i rappresentanti delle rispettive Istituzioni nelle persone di:

- Dott.ssa Novella Luciani, in rappresentanza del Ministero della Salute
- Dott.ssa Teresa Caruso, in rappresentanza del Ministero della Salute
- Dott.ssa Tiziana Baccolo, in rappresentanza dell'Istituto Nazionale Assicurazione contro Infortuni del Lavoro
- Dott. Claudio Pileri, in rappresentanza della Regione Veneto.

Per l'Istituto era presenti il dott. Mario Piccinini, Amministratore Delegato, il dott. Fabrizio Nicolis, Direttore Sanitario, il Prof. Pier Carlo Muzzio, Direttore scientifico, il dott. Zeno Bisoffi, Direttore del Centro per le Malattie Tropicali.

### Premesse:

- 1) Con nota n. 157857 del 15 aprile 2015, la regione Veneto ha inoltrato l'istanza di riconoscimento del carattere scientifico dell'Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria di Negrar (VR) per la disciplina di "malattie tropicali e medicina delle migrazioni", unitamente alla relativa documentazione, successivamente aggiornata con nota del 23 novembre 2015
- 2) Nella precedente site –visit in data 26 maggio 2016, la Commissione, pur apprezzando l'elevata professionalità dimostrata dall'istituto e le grandi potenzialità che lo stesso esprime, ha rilevato quanto segue: *"per la disciplina "medicina tropicale" l'istituto esprime una specifica competenza evidenziata dalla attività clinica e scientifica di grande respiro e dalla attività di formazione svolta. Per quanto attiene la "medicina delle migrazioni", unità interdivisionale di tipo funzionale e non organizzativo, la commissione rileva la sua alta interconnessione con le altre discipline dell'istituto, in assenza di una specifica dotazione organica propria, elemento questo che non consente di individuarne le peculiarità. In*




*particolare la commissione rileva la necessita di rivedere il processo di richiesta del carattere scientifico dell'istituto, valutando attentamente la disciplina di riconoscimento e, ad esempio, rivalutando quale sia la produzione scientifica degli autori effettivamente offerenti all'istituto, la coerenza con la richiesta di accreditamento e i trials clinici relativi alla disciplina di riconoscimento (escludendo le altre discipline)".*

- 3) L'istituto, sulla base di quanto rilevato dalla Commissione, ha intrapreso un percorso per il superamento delle criticità riscontrate e ha aggiornato la documentazione, da ultimo a novembre 2017. Più in particolare, in sintesi:
- a. è stata ridefinita la disciplina per la quale è richiesto il riconoscimento del carattere scientifico in "Malattie infettive e tropicali", come peraltro condiviso dalla Regione Veneto con nota del 5 dicembre 2017;
  - b. sono stati indicati i lavori e le acquisizioni tecnologiche nel frattempo intercorsi;
  - c. sono stati aggiornati i dati relativi all'attività scientifica e sono state ridefinite le linee di ricerca;
  - d. sono stati aggiornate e incrementate le collaborazioni nazionali ed internazionali;
  - e. sono stati effettuati investimenti in personale della ricerca;
  - f. sono stati aggiornati e incrementati i trials clinici in coerenza con la modificata disciplina richiesta per il riconoscimento del carattere scientifico.

Il programma della seconda site-visit, effettuata al fine di verificare l'assolvimento di quanto rilevato nella relazione del precedente sopralluogo, è stato il seguente.

#### Seduta Plenaria

La seduta plenaria ha inizio con un saluto del Presidente dell'Ospedale, Fratel Gedovar Nazzari e del prof. Ercole Concia, in rappresentanza del Rettore dell'Università degli Studi di Verona, il quale esprime soddisfazione per il rafforzamento della collaborazione clinica, scientifica e didattica tra il suddetto Ateneo e l'Ospedale, grazie anche alla nomina come professore ordinario del dott. Zeno Bisoffi.

Segue la presentazione del Dott. Mario Piccinini, Amministratore delegato, il quale aggiorna la Commissione relativamente ai profili amministrativi, economici e gestionali 2015 - 2017 dell'Ospedale (bilanci di esercizio, dotazione di personale, bilancio sezionale della ricerca, nuove acquisizioni tecnologiche a fini assistenziali e di ricerca). Più in particolare, si è registrato, per



quanto concerne il Conto Economico, un aumento della produzione e un utile netto (pari nel 2016 a € 4.018.796,95) costante negli anni. Vi è stato, inoltre, nell'ultimo anno e mezzo, un importante investimento in personale di ricerca. Quindi, illustra le novità dal punto di vista edilizio: sono stati portati a termine i lavori del nuovo reparto di Malattie Infettive e Tropicali e sono iniziati i lavori di ampliamento dei laboratori di ricerca, come da progetti allegati, anche se la realizzazione di un laboratorio di area molto più vasta (circa 1000 mq) avverrà nell'ambito della ristrutturazione generale dell'Ospedale già progettata e prevista successivamente all'auspicato riconoscimento di IRCCS.

Quindi, prende la parola il direttore sanitario, dott. Fabrizio Nicolis, il quale illustra alla commissione i dati relativi all'attività assistenziale complessiva dell'Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria", aggiornati al 2017, specie per quanto concerne i ricoveri, l'attrazione extraregionale, il peso medio dei DRG. Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche dell'Ospedale, il numero complessivo delle stesse (osservazionali e sperimentali) approvate dal Comitato Etico per il biennio 2016-2017 (per il 2017 i dati sono aggiornati al mese di novembre) è pari a 112 (48 nel 2016 e 64 nel 2017), di cui 20 nell'ambito della disciplina di interesse. L'Ospedale, e in particolare l'Unità di Oncologia Medica, è inserito nell'elenco AIFA delle Strutture che si sono autocertificate per l'esecuzione di sperimentazioni di Fase 1. La prima sperimentazione di Fase 1 partirà a breve.

Relativamente alle novità in merito all'attività scientifica complessiva, il prof. Muzio, che prende la parola, illustra lo sviluppo della medesima negli ultimi due anni, con il raggiungimento, nell'anno 2017 (dati ancora parziali), di circa 729 punti di Impact Factor, di cui 300 nella disciplina di interesse.

Anno	Numero pubblicazioni	Impact Factor
2014	132	485,886
2015	122	608,51
2016	149	623,236
2017	130	729,913

Intensa è stata anche l'attività di formazione con oltre 600 eventi nell'ultimo biennio e con oltre 10.000 crediti ottenuti, di cui per la disciplina di interesse: n. 30 eventi, n. 598 crediti e oltre n. 600 partecipanti. È da sottolineare come l'Ospedale Sacro Cuore sia il 3° provider ECM della Regione Veneto.

L'Ospedale è stato ricertificato nel 2017 secondo le norme aggiornate UNI-EN ISO 9001:2015. Particolare attenzione è stata data all'approfondimento della Metodologia della Ricerca Clinica

con una serie di eventi coordinati dalla dr.ssa Stefania Gori, appena nominata Presidente dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Le caratteristiche di eccellenza dell'Istituto sono testimoniate dall'attrazione extraregionale relativa ai ricoveri.

Reparto	Attrazione extraregionale(ricoveri 2016)
OCULISTICA	60,8%
MALATTIE TROPICALI	53,4%
GINECOLOGIA	52,6%
ORTOPEDIA-TRAUMATOLOGIA	33,1%
OTORINOLARINGOIATRIA	26,9%
UROLOGIA	26,7%

Il prof. Muzio, inoltre, rappresenta che se è vero che l'innovazione di processo e di prodotto porta sicuramente alla ottimizzazione delle prestazioni per il paziente-persona e a una maggiore efficienza ed economicità del sistema, è altrettanto vero che ciò non sarà mai perseguibile senza un importante apporto del capitale umano sia dal punto di vista assistenziale che della ricerca, ed è per questo che è stato effettuato un importante investimento in giovani ricercatori.

In conclusione, si può dire che l'Ospedale Sacro Cuore – Istituto Don Calabria rappresenti un originale modello italiano di Comprehensive Health Center con n. 508 posti letto per acuti e n. 365 posti letto sociali, con una forte attitudine alla ricerca.

Infine, sul piano istituzionale il prof. Muzio ricorda l'attivazione delle nuove Convenzioni stipulate con l'Università di Brescia, con la chiamata del Prof. Filippo Alongi come Professore Associato di Radioterapia Oncologica, e con l'Università di Verona, con la chiamata del prof. Zeno Bisoffi, come Professore Associato di Malattie Infettive e Tropicali. Entrambi mantengono la responsabilità assistenziale presso l'Ospedale Sacro Cuore. A questi si aggiunge la presenza del Prof. Giuseppe Zamboni, responsabile dell'Unità Operativa di Anatomia Patologica, da tempo Professore Associato presso l'Università di Verona.

In conclusione, il Prof. Zeno Bisoffi, Direttore del CMT, inizia la relazione presentando alcuni dati riguardanti l'attività clinica del Centro Malattie Tropicali. Il reparto è stato recentemente ristrutturato e il numero di posti letto è aumentato. Le patologie di tipo tropicale nel corso degli anni continuano a rappresentare una quota consistente dei ricoveri. In particolare, nel corso del 2015 si è assistito a un incremento degli accessi in reparto per il trattamento della schistosomiasi e sue possibili complicanze. Sono presentati, inoltre, i dati relativi alle attività ambulatoriali e di

consulenza presso altri servizi.

Il Prof Bisoffi illustra inoltre l'attività di routine svolta dal laboratorio nel quale si svolgono indagini per la ricerca di infezioni ad eziologia batterica, micotica e parassitaria, analizzando circa 60000 campioni all'anno. Consta di tre settori: Batteriologia, Servizio Autonomo di Epidemiologia e Laboratorio per le Malattie tropicali (SAELMT) e laboratorio di biologia molecolare. Quest'ultimo nasce nel 2014 per l'esigenza di ampliare il servizio offerto dal lab SAELMT e per finalità di ricerca. L'attività sierologica è costante nel tempo mentre l'attività della ricerca coproparassitologica diminuisce per dare sempre più spazio a quella molecolare. L'attività del laboratorio di biologia molecolare è raddoppiata nei primi due anni e l'andamento anche per gli anni seguenti è stato sempre incrementale. La previsione è quella di un continuo aumento: nel 2018 partirà l'attività di studio sui geelminti (primo ed unico lab in Italia), su *T. whipplei* e analisi di identificazione microrganismi e mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci mediante sequenziamento. Questo ha reso necessario l'ampliamento del laboratorio, con un'ampia area dedicata principalmente ad analisi di amplificazione e sequenziamento.

Successivamente all'attività di routine, vengono presentati gli aspetti essenziali relativi alle linee di ricerca, riassunte di seguito:

1. Malaria e altre infezioni trasmesse da vettori.
2. Strongiloidosi.
3. "Neglected Tropical Diseases" e malattie rare.
4. "Neglected Tropical Diseases" nei paesi endemici.
5. Approccio clinico-diagnostico ottimale alle malattie tropicali e parassitarie.
6. Malattie croniche trasmissibili, e co-morbidità con malattie croniche non trasmissibili in popolazioni vulnerabili (quest'ultima è una nuova linea di ricerca inserita nel piano triennale).

L'anno in corso ha visto un'importante accelerazione nel numero di pubblicazioni e un raddoppio dell'IF normalizzato rispetto alla media dei due anni precedenti.

Il Prof Bisoffi, infine, presenta brevemente i lavori più significativi per linea di ricerca, recentemente pubblicati e, per quanto riguarda i progetti di ricerca di prossimo svolgimento/appena iniziati, lascia la parola a tre ricercatrici che hanno iniziato la loro collaborazione con il Centro di Malattie Tropicali nell'ultimo anno.

La dott.ssa Chiara Piombelli ha illustrato lo "STUDIO della DIVERSITA' GENETICA di *Plasmodium falciparum*"; la dott.ssa Elena Panari lo studio "MIRNAal: i microRNA quali potenziali marcatori diagnostici/prognostici nella malaria pediatrica"; la dott.ssa Silvia Stefania Rongoni il progetto

*"Cutaneous Leishmaniasis: a species-specific rapid test"*.

Le slide presentate durante la seduta plenaria sono allegate al presente verbale e ne costituiscono parte integrante, unitamente all'ulteriore documentazione consegnata durante la site – visit (20 DGR più significativi con riferimento all'attività complessiva dell'Ospedale e con riferimento alla disciplina richiesta per il riconoscimento ed un elenco degli studi clinici in corso presso il centro per le malattie tropicali (CMT) nel corso di 2016, 2017 e 2018).

**Visita alle strutture assistenziali e di ricerca**

Al termine della seduta plenaria, la Commissione visita le seguenti strutture.

**Nuovo reparto di malattie infettive e Tropicali con stanza d'isolamento – dott. Andrea Angheben**

Il reparto, con accesso tramite ascensore dedicato e ascensori comuni, è costituito da 9 stanze di degenza, tutte con bagno dedicato, zona filtro e sistema di aerazione con 6 ricambi d'aria per ora e possibilità di attivazione di pressione negativa

Di queste, due con singolo letto, separate dalle altre, costruite secondo le indicazioni del Ministero della Salute per le stanze di alto isolamento per casi altamente diffusivi come casi di febbri emorragiche virali (es. Lassa, Crimean-Congo, Ebola/Marburg).

Le dotazioni delle stanze ad alto isolamento sono le seguenti: pressione negativa con aria in uscita sottoposta a filtrazione HEPA, chiusura stagna delle porte, area filtro con lavandino e doccia per la vestizione/svestizione del personale di assistenza e il lavaggio mani, sistema di comunicazione interfono.

E' attivabile un sistema di videosorveglianza dei degenti in comunicazione con la guardiola infermieristica e sono identificati percorsi dedicati per i casi di sospetta febbre emorragica virale sia per accesso a tali stanze di degenza che a quella predisposta nel reparto di terapia intensiva per i casi per cui sia indicata la gestione intensiva (è attivabile in ospedale un team di infermieri e medici che si prendano carico di tali casi in modo esclusivo fino all'eventuale trasferimento presso l'INMI "Lazzaro Spallanzani" di Roma in accordo con le linee guida nazionali).

Di grande rilievo è l'uso della cartella clinica informatizzata, le cui caratteristiche e il cui funzionamento sono stati diffusamente illustrati alla Commissione.

**Laboratorio di biologia molecolare - dott.ssa Francesca Perandin, responsabile dell'Unità Operativa Semplice e dott. Fabio Formenti, biologo della stessa U.O.**

Il laboratorio consta di 4 aree separate (1-2-3-4) per consentire il corretto ed adeguato svolgimento delle attività. Il locale 4 è un ampliamento (in corso) del pre-esistente laboratorio.

7





Nella stanza 1 arrivano i campioni biologici e, perciò, un locale in cui il rischio biologico potenziale è molto alto. Per questo motivo l'operatore deve manipolare tutti i campioni utilizzando la cappa a flusso laminare (livello contenimento 2) e le centrifughe sono adeguate a non disperdere aerosol.

In questo spazio, i campioni vengono trattati per essere sottoposti all'estrazione degli acidi nucleici. L'estrazione solitamente avviene con sistema automatico, utilizzando lo strumento dedicato; ma se il tipo di campione o lo studio lo richiede, l'estrazione viene eseguita con sistemi manuali.

Nella Stanza 2 vengono allestite le PCR. Perciò è un locale che deve assolutamente essere pulito, ossia non devono mai entrare campioni biologici e ancor meno materiale estratto o che è venuto a contatto con acidi nucleici. Per questo motivo all'interno della stanza è presente tutto quello che serve e non si entra mai con il camice usato nelle altre stanze.

Sulla base del progetto che si andrà a sviluppare, in questo locale vengono preparate le soluzioni oligonucleotidiche alle concentrazioni necessarie, così come le miscela di amplificazione, etc.

Nella Stanza 3 viene eseguita l'estrazione degli acidi nucleici e l'amplificazione.

L'estrazione solitamente avviene con sistema automatico, utilizzando lo strumento dedicato; ma se il tipo di campione o lo studio lo richiede, l'estrazione viene eseguita con sistemi manuali.

I tipi di amplificazione che vengono eseguite vanno dalla PCR-base, alla PCR semi-nested e nested, alla Real-time PCR con chimica SyberGreen e sonde Taqman.

Nella Stanza 4 viene eseguita l'analisi di sequenziamento mediante la tecnica di Sanger. Con tale tecnologia è possibile fare analisi di identificazione nucleotidica a livello di specie, genotipizzazione, analisi di mutazioni e di farmacoresistenza.

Qualora il progetto richieda un'analisi di sequenziamento con "high throughput", viene utilizzato il metodo di pirosequenziamento, con lo strumento presente nel laboratorio di anatomia. Il sequenziamento con tecnologia nextGeneration viene eseguito con Strumento Ion Torrent (Life Technologies) ubicato presso il laboratorio di anatomia.

L'attività di ricerca negli studi clinici di fase I, nella quale viene richiesto di dosare il farmaco per un'analisi di farmacocinetica, utilizza lo strumento HPLC e spettrofotometro di massa triplo quadrupolo (Agilent) ubicato presso il laboratorio di farmacologia clinica.

Nel laboratorio per le malattie tropicali, attiguo al laboratorio molecolare, è presente lo strumento DynaBLot (Effegiemme), che consente di effettuare saggi di western-blot in completo automatismo: tale metodica viene impiegata per verificare la presenza di proteine conosciute e non, per validare studi di espressione di proteine.

AP

S.P.

## INCONTRO DI SINTESI E CONCLUSIONI

Sulla base dell'aggiornamento della documentazione da parte dell'Istituto, delle relazioni presentate dai rappresentanti dell'Ospedale nonché della visita alle strutture, la Commissione apprezza quanto messo in atto dall'Ospedale al fine del superamento delle criticità riscontrate durante la precedente site – visit del 26 maggio 2016.

Evidenza che nel periodo 2016-2017 è aumentato il numero di personale medico e personale sanitario laureato, a dimostrazione dell'impegno dell'Istituto nell'incrementare l'attività clinica e l'attività di ricerca. Parallelamente è aumentata la disponibilità di apparecchiature diagnostiche e ad uso terapeutico, così come quelle destinate alla ricerca clinica e biomedica. Inoltre, sono stati allestiti nuovi laboratori di biologia molecolare, cellulare e di proteomica, che permetteranno sicuramente un ampliamento delle attività di ricerca scientifica.

Più in particolare, la ridefinizione della disciplina "malattie infettive e tropicali", richiesta ai fini del riconoscimento del carattere scientifico dell'Ospedale, appare coerente con l'attività scientifica dell'Istituto, che è particolarmente orientata sulla specifica tematica ed è caratterizzata da importanti collaborazioni con centri di ricerca nazionali ed internazionali.

Si raccomanda, tuttavia, che, in relazione alla costituenda direzione scientifica, sia maggiormente valorizzata la componente organizzativa, con distinto personale a supporto dell'attività di ricerca. Si suggerisce, inoltre, di mettere in atto strategie finalizzate ad ottenere maggiori finanziamenti per la ricerca, con particolare riguardo ai finanziamenti europei.

Il numero di pubblicazioni e il relativo Impact Factor è di buon livello.

Particolare attenzione deve essere posta nel calcolo dell'Impact Factor normalizzato, in considerazione dei fattori correttivi stabiliti dal Ministero della salute.

I numerosi progetti in corso e i trial clinici sono pertinenti alla richiesta di riconoscimento e, complessivamente, di buona rilevanza scientifica.

In considerazione delle valutazioni suddette, la Commissione Ministeriale, ritiene che siano soddisfatte le condizioni perché l'istituto acquisisca il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per le disciplina "malattie infettive e tropicali".

Dott.ssa Concetta Mirisola

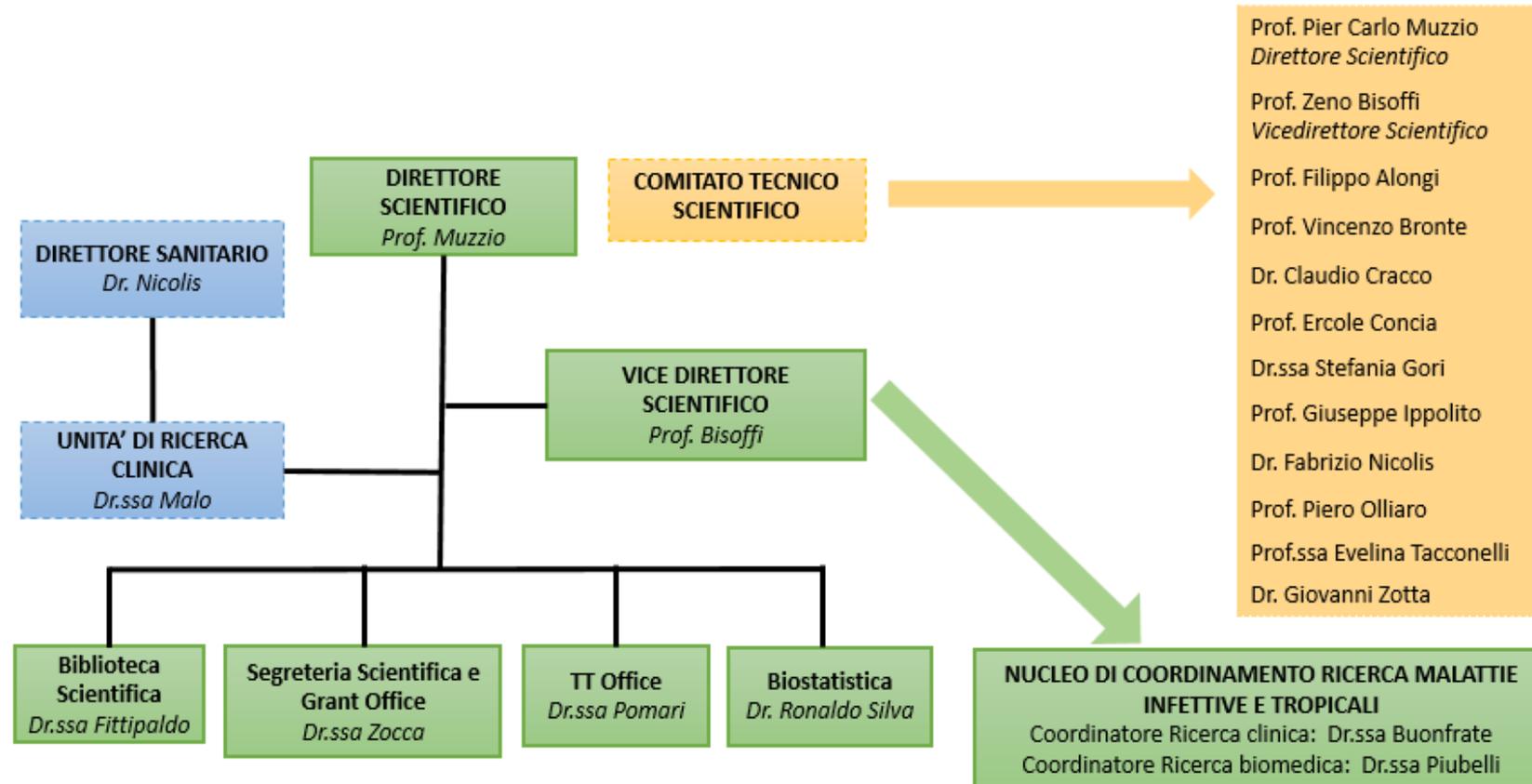
C. Mirisola data 6/2/2018

Dott. Andrea Pietrobattista

Andrea Pietrobattista data 6/02/2018

Dott.ssa Gabriella Paoli

Gabriella Paoli data 6/2/2018



Organigramma della Direzione Scientifica

INTRODUZIONE DELLA NOTA PER LA SITE VISIT 2020 DELLA  
COMMISSIONE MINISTERIALE PER LA CONFERMA DEL RICONOSCIMENTO  
DEL CARATTERE SCIENTIFICO DELL'OSPEDALE SACRO CUORE DON  
CALABRIA (FEBBRAIO 2020)

**Aggiornamenti rispetto alle raccomandazioni di cui alla Relazione della  
Commissione di Valutazione della site visite del 10 gennaio 2018**

Come da nota della Dott.ssa Novella Luciani in data 01/02/2020 si invia, ai fini della conferma del carattere scientifico, la documentazione aggiornata attestante il possesso dei requisiti richiesti.

Tutta la documentazione necessaria sarà inviata entro il mese di marzo p.v.

**In premessa, si illustrano le attività svolte per ottemperare alle raccomandazioni formulate nel verbale della Commissione ministeriale che ha effettuato la site visite in data 10/01/2018.**

- a) Preliminarmente, si dà conto come da richiesta della Commissione stessa, dell'organizzazione della Direzione Scientifica.
- b) Per quanto riguarda il reclutamento di nuovi ricercatori e del personale di supporto alla ricerca, nel corso del biennio sono stati attivati 11 nuovi contratti.
- c) Si dà conto, infine, di quanto attuato e di quanto in corso di attuazione relativamente agli spazi per i laboratori di ricerca, per gli uffici di supporto e per la biobanca.

Tutti gli uffici di supporto sono stati recentemente collocati nella nuova palazzina ultimata nel mese di gennaio u.s.

I laboratori del Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia troveranno ulteriori spazi, oltre a quelli già assegnati e destinati alle attrezzature acquisite con il finanziamento in Conto Capitale del 2018, al sesto piano della palazzina dove insiste il dipartimento stesso nell'arco di massimo 2 mesi ed altri spazi sono in corso di allestimento nei prossimi 3/4 mesi.

La biobanca sarà collocata in spazi adeguati nella nuova palazzina entro il mese di giugno. Contestualmente, l'Unità per la Ricerca Clinica sarà trasferita negli ex locali dell'Ufficio Tecnico.

Il progetto a medio/lungo termine sarà realizzato anche in funzione delle necessarie autorizzazioni edilizie già richieste.

E' da sottolineare, infine, che l'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria è un'istituzione non a fini di lucro ed ha sempre reinvestito gli utili di gestione per l'attività assistenziale e di ricerca.

Da ultimo si informa che il valore dell'Impact Factor della produzione scientifica del 2019 calcolato con i nuovi criteri definiti dagli uffici ministeriali è di 188,23.

### **Sintesi dei profili amministrativi, economici e gestionali 2016-2018**

I dati di bilancio e le note di aggiornamento 2016-2018 sono riportati nelle tabelle seguenti così come la dotazione di personale aggiornata al 31/12/2018.

#### **a) Bilancio dell'Ospedale**

<b>STATO PATRIMONIALE</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019 STIMATO</b>
Immobilizzazioni	118.439.197,91	114.235.612,60	112.873.727,73	123.905.023,34
Attivo circolante	41.555.507,39	57.932.804,50	63.559.510,98	55.386.961,74
Ratei e risconti.	310.232,20	616.606,46	596.533,10	1.596.026,92
<b>Totale Attivo</b>	<b>160.304.937,50</b>	<b>172.785.023,56</b>	<b>177.029.771,81</b>	<b>180.888.012,00</b>
Patrimonio netto	- 65.907.439,65	- 71.231.884,36	- 77.704.706,77	- 80.654.669,10
Fondi	- 14.969.676,04	- 15.969.676,04	- 16.969.676,04	- 17.962.176,04
TFR	- 21.454.939,25	- 20.831.211,21	- 19.879.439,01	- 19.127.286,29
Debiti	- 51.588.142,35	- 58.877.283,53	- 57.718.828,19	- 59.061.969,97
Ratei e risconti	- 6.384.740,21	- 5.874.968,42	- 4.757.121,80	- 4.081.910,60
<b>Totale Passivo</b>	<b>- 160.304.937,50</b>	<b>- 172.785.023,56</b>	<b>- 177.029.771,81</b>	<b>- 180.888.012,00</b>
Conti d'ordine	-	-	-	-

CONTO ECONOMICO	2016	2017	2018	2019 STIMATO
Valore della produzione	182.626.378,15	190.787.496,10	196.432.122,23	201.790.055,60
Costi della produzione	164.913.511,82	170.267.871,67	174.410.106,29	183.725.623,75
<b>Utile lordo gestione caratteristica prima degli ammortamenti</b>	<b>17.712.866,33</b>	<b>20.519.624,43</b>	<b>22.022.015,94</b>	<b>18.064.431,85</b>
<b>Risultato operativo al netto degli ammortamenti</b>	<b>1.983.574,96</b>	<b>4.467.659,74</b>	<b>6.502.391,03</b>	<b>2.350.090,60</b>
Oneri e proventi diversi	2.035.221,99	856.784,97	- 29.568,62	599.871,73
<b>Utile netto d'esercizio</b>	<b>4.018.796,95</b>	<b>5.324.444,71</b>	<b>6.472.822,41</b>	<b>2.949.962,33</b>

**b) Organico personale complessivo**

	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018	31/12/2019	Var. 12/2019 vs 12/2018	Var. %
<b>Organico Personale</b>						
Medici	260	265	264	273	9	3,4%
Personale sanitario laureato	26	29	23	25	2	8,7%
Tecnici sanitari	164	173	173	182	9	5,2%
Personale sanitario non medico (Inf,Gen,Ost,CS, Pueri, Caposala/coordinatori)	636	671	692	710	18	2,6%
O.S.S./O.T.A.A.	403	409	392	404	12	3,1%
Ausiliari	162	153	164	142	-22	-13,4%
Personale tecnico non sanitario (Cuochi, Port, Operai)	70	68	67	64	-3	-4,5%
Personale Amministrativo	204	208	211	230	19	9,0%
<b>Ricercatori nelle disciplina di interesse</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>24</b>	<b>29</b>	<b>5</b>	<b>20,8%</b>
<b>TOTALE</b>	<b>1.925</b>	<b>1.990</b>	<b>2.010</b>	<b>2.059</b>	<b>49</b>	<b>2,4%</b>

	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018	31/12/2019	Var. 12/2019 vs 12/2018	Var. %
<b>Organico: Personale a tempo pieno</b>						
Medici	247,7	259,4	262,4	270,0	8	2,9%
Personale sanitario laureato	24,0	26,1	23,0	25,2	2	9,6%

Tecnici sanitari	145,7	155,8	156,7	159,9	3	2,0%
Personale sanitario non medico (Inf,Gen,Ost,CS, Pueri, Caposala/coordinaori)	571,3	610,4	627,4	644,8	17	2,8%
O.S.S./O.T.A.A.	372,4	384,9	360,9	377,4	17	4,6%
					-	14,4%
Ausiliari	143,7	135,1	147,1	125,9	-21	%
Personale tecnico non sanitario (Cuochi, Port, Operai)	70,3	67,7	66,0	63,5	-2	-3,7%
					11,1	%
Personale Amministrativo	155,9	165,1	168,6	187,3	19	%
<b>Ricercatori nelle discipline di interesse</b>	<b>0,1</b>	<b>9,2</b>	<b>13,6</b>	<b>16,6</b>	3	21,7%
<b>TOTALE</b>	<b>1.731,0</b>	<b>1.813,8</b>	<b>1.825,7</b>	<b>1.870,6</b>	<b>44,90</b>	<b>2,4%</b>

### c) Bilancio sezionale della ricerca 2017-2018

(Dati del 2019 in elaborazione)

CONTO ECONOMICO	2017	2018
<b>CONTRIBUTI DELLA RICERCA</b>		
<b>Contributi c/esercizio da Ministero Salute</b>		
per ricerca	35.000,00	17.300,00
5 per mille		
Altri		
<b>Contributi c/esercizio da Regione</b>		
per ricerca	99.100,00	216.000,00
Altri		
<b>Contributi c/esercizio da Provincia e Comuni</b>		
per ricerca		
Altri		
<b>Contributi c/esercizio da altri enti pubblici</b>		
per ricerca (Asl/Ao/IRCCS/Policlinici) UNIONE EUROPEA	-	-
Altri		
<b>Contributi c/esercizio da privati</b>		
no profit per ricerca	145.196,19	67.996,47
profit per ricerca		
Proventi per studi clinici e ricerca	275.407,54	469.165,91
<b>Contributi c/esercizio da estero</b>		
con specifica		
<b>TOTALE CONTRIBUTI RICERCA (A)</b>	<b>554.703,73</b>	<b>770.462,38</b>
<b>COSTI DIRETTI DELLA RICERCA</b>		

<b>Acquisti di beni e servizi</b>		
materiale di consumo per attrezzature diagnostiche	-	-
materiale di consumo per attrezzature scientifiche		
manutenzioni per attrezzature diagnostiche		
manutenzioni per attrezzature scientifiche		
noleggî per attrezzature diagnostiche		
noleggî per attrezzature scientifiche		
altro per ricerca		
altro sanitari	57.651,36	-
altro non sanitari		
<b>Personale sanitario</b>		
di ruolo dell'ente	4.635.436,55	4.793.328,31
di ruolo di altro ente prevalentemente dedicato alla ricerca	128.081,23	318.028,88
di ruolo prevalentemente dedicato alla ricerca	1.313.098,31	1.448.952,77
a progetto		
co.co.co.		
Borse di studio finanziate a varie Università	25.000,00	-
collaborazioni occasionali		
altro (con specifica). Consulenti	380.958,39	409.774,00
<b>Personale amministrativo</b>		
di ruolo dell'ente	71.903,44	72.342,90
co.co.co.	-	53.324,82
<b>CONTO ECONOMICO</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
<b>Godimento di beni di terzi</b>		
attrezzature sanitarie e scientifiche		
altro (con specifica)		
<b>Ammortamenti dei beni immateriali</b>		
con specifica		
<b>Ammortamenti beni materiali</b>	311.749,22	257.220,72
<b>Oneri diversi di gestione</b>		
con specifica		
<b>Accantonamenti</b>		
con specifica		
<b>Variazioni rimanenze</b>		
con specifica		
<b>TOTALE COSTI DIRETTI RICERCA (B)</b>	<b>6.923.878,49</b>	<b>7.352.972,40</b>
<b>DIFFERENZA (A-B)</b>	<b>- 6.369.174,76</b>	<b>- 6.582.510,02</b>
<b>COSTI INDIRETTI DI GESTIONE</b>	<b>107.649,37</b>	<b>112.481,58</b>
Energia	57.281,81	61.038,23
Smaltimento rifiuti/poste	14.219,55	15.658,91

Pulizie	36.148,01	35.784,44
<b>RISULTATO FINALE</b>	<b>- 6.476.824,13</b>	<b>- 6.694.991,60</b>

**d) Nuove apparecchiature acquistate 2018-2019**

Vengono riportate in tabella le nuove acquisizioni tecnologiche sia ai fini assistenziali sia ai fini di ricerca.

<b>NUOVE APPARECCHIATURE ACQUISTATE NEL 2018 E NEL 2019 SIA PER SCOPI ASSISTENZIALI CHE DI RICERCA</b>	<b>Anno di Acquisto</b>	<b>SCOPO</b>
Aggiornamento Truebeam/Exatrac	2018	Assistenza/Ricerca
Risonanza magnetica Philips Ingenia 1,5 T Omega	2018	Assistenza/Ricerca
Ortopantomografo Orthophos SL 3D	2018	Assistenza/Ricerca
Sterilizzatore passante doppia porta e kit	2018	Assistenza
2 Ecografi Samsung HS50, 2 stampanti termiche medicali	2018	Assistenza
Piattaforma Ecografica Samsung, sonde multifrequenza	2018	Assistenza
Piezosurgery Plus con accessori	2018	Assistenza
Piattaforma Ecografica Multidisciplinare HS50	2018	Assistenza
Sistema di monitoraggio Task Force	2018	Assistenza
Aggiornamento sistema Heidelberg Spectralis	2018	Assistenza
Colonna per chirurgia laparoscopica oncologica con endocianina 3D/4K/ICG	2018	Ricerca
Karl Dispenser e integrazione con modulo Fastlab	2018	Ricerca
Montavetrini automatico Sakura	2018	Ricerca
Pompa quaternaria, rivelatore VW 1260, campionatore	2018	Ricerca
QIAXcel Advanced e QIAXepert	2018	Ricerca
Incubatore forma Steri-cyclei 160, centrifuga Magafuge	2018	Ricerca
Strumento automatico Dynablot Plus	2018	Ricerca
Incubatore forma Steri-cycle i160	2018	Ricerca
Apparecchiatura per codifica materiale biologico	2018	Ricerca
Agitatore incubatore orbitale	2018	Ricerca
Omogenizzatore Ultravox Ika	2018	Ricerca
Frigocongelatore serie FC180	2018	Ricerca
Campionatore microbiologico Active e contatore particelle	2018	Ricerca
Ecotomografo digitale Premium Epiq 7	2019	Assistenza
Ecotomografo Samsung Hera 10	2019	Assistenza
Manipoli rotanti, Manipoli Sega,	2019	Assistenza
Sterilizzatore Sterrad	2019	Assistenza
Piattaforma Ecografica Top di Gamma e sonde lineari	2019	Assistenza
Piattaforma Ecografica Top di Gamma e sonde	2019	Assistenza
Ecografo Sonosite SII, Ecografo Siemens Acuson Juniper	2019	Assistenza

Ecobiometro accessoriato Mode Qauantel Medical	2019	Assistenza
Retinografo digitale Ultrawide Filde	2019	Assistenza
Ecotomografo Samsung HS70A Prime	2019	Assistenza
Ecografo SonoSite X-Porte ccon sonde e stampante	2019	Assistenza
Display Trolley e poggiamambe per Telecomandato	2019	Assistenza
Biometro Iol Master 700 con strampante e trasformatore	2019	Assistenza
2 Elettrobisturi Erbe Vio 3	2019	Assistenza
10 Monitor medicali 27" 4K Sony	2019	Assistenza
Risonanza magnetica Philips mod. Ingegna	2019	Assistenza
Processore OTV-S200 e telescopio	2019	Assistenza
Cabina carefusion Modello Vyntus	2019	Assistenza
Vdeoduodenoscopio N5992960	2019	Assistenza
Fornitura accessori telecomandato Luminos	2019	Assistenza
Piattaforma ecografica Multidisciplinare HS50	2019	Assistenza
Lampada a fessura Haag Srett, ottotipo schermo Lcd	2019	Assistenza
Lampada a fessura Haag Street, ottotipo Schermo	2019	Assistenza
Fornitura di 2 sistemi Laser per RM Philips Ingenia	2019	Assistenza
Cardiovit Cs-200, Misuratore di pressione BP-200	2019	Assistenza
Sistemi di licalizzazione Ottica C-Rad	2019	Assistenza
2 Ecotmografi Sequoia Siemens	2019	Assistenza
Sistema Hedelberg Spectralis Oct Plus	2019	Assistenza
Apparecchiatura con arco a C GE OEC Elite	2019	Assistenza
Sistema Oct Casia 2 e biometro ottico	2019	Assistenza
Sequenziatore da banco 1X Ion S5 + 1X Ion Chef	2019	Ricerca
Cytoflex base Instrument	2019	Ricerca
Modulo di sintesi AlliOne, e Dual Scan Ram	2019	Ricerca
Sistema per Pcr	2019	Ricerca
Microscopio Evos M5000 e Lettore VarioSkan Lux	2019	Ricerca
3 Congelatori vertidcali 65l litri	2019	Ricerca
Trasduttore ad U.S. mod. uP. 200 ST	2019	Ricerca
Centrifuga 5804	2019	Ricerca
Microscopio rovesciato Leica DMi1	2019	Ricerca
Fluimetro Qubit 4 Quant Starter	2019	Ricerca
Termociclature Deep Rxn Mod C1000	2019	Ricerca
Rotore per centrifuga Highconic III	2019	Ricerca
Microscopio Leica CME	2019	Ricerca
Agitatore digitale	2019	Ricerca
Supporto per micropiastre centrifuga	2019	Ricerca



DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, TROPICALI E  
MICROBIOLOGIA

## ATTIVITA' CLINICA E DI LABORATORIO

Il Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia (ex Centro per le Malattie Tropicali) ha un'esperienza trentennale inizialmente sviluppata nell'ambito dell'attività clinica, poi si è consolidata anche l'attività di laboratorio con una particolare attenzione alla diagnostica parassitologica classica basata sulla microscopia e con il progressivo inserimento di nuove tecniche diagnostiche. L'ampiezza della casistica trattata e l'interesse per patologie tropicali particolarmente trascurate dalla comunità scientifica (Neglected Tropical Diseases) ha stimolato l'équipe ad approfondire temi anche in un'ottica di ricerca e di formazione.

Nel corso degli anni anche la componente infettivologica non tropicale e virologica ha



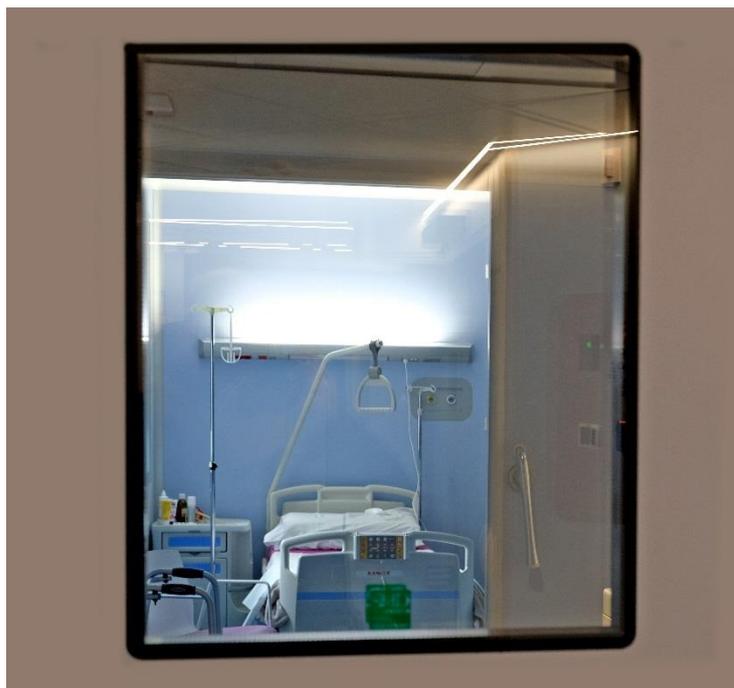
acquisito crescente importanza: in questo senso, si può dire che il percorso è stato sostanzialmente inverso a quello di molte altre U.O. di malattie infettive, per le quali le malattie tropicali sono generalmente un'appendice di minore importanza.

Con Decreto Ministeriale 23 maggio 2018 il Sacro Cuore ha ottenuto il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nella disciplina "Malattie Infettive e Tropicali".

## ATTIVITA' CLINICA

Sin dal 1989, anno di nascita del Centro per le Malattie Tropicali, l'attività del Dipartimento si è svolta attorno a quattro aree principali:

- 1) Area clinica e di laboratorio: attività di diagnosi e cura delle patologie tropicali;
- 2) Area di ricerca: attività di ricerca in ambito clinico, parassitologico ed epidemiologico;
- 3) Area di insegnamento: promozione della formazione e dell'aggiornamento professionale degli operatori;
- 4) Area di profilassi delle malattie del viaggiatore: azione informativa destinata alla profilassi delle patologie del viaggiatore.

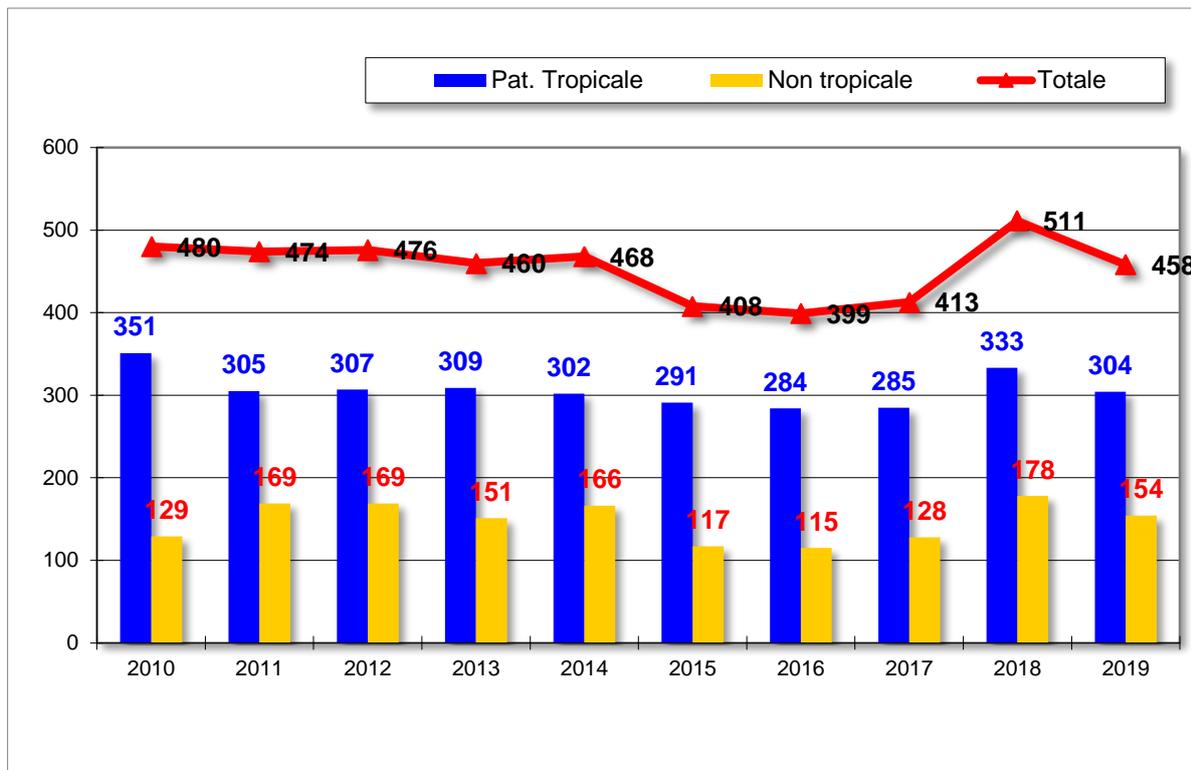


Per quanto riguarda l'attività clinica, nel 2018 il Dipartimento ha visto il massimo storico di pazienti ricoverati, 511 di cui il 73% proveniente dalla provincia di Verona e dalle altre province della Regione, mentre per il 27% da altre Regioni. L'aumento (di quasi il 25% rispetto all'anno precedente) era dovuto in parte alla ripresa

della piena disponibilità dei posti letto, nei due anni precedenti ridotta a causa dei lavori di ristrutturazione. Nel 2019 il numero dei ricoveri è tornato ai livelli precedenti la ristrutturazione: 458 di cui il 75% dalla provincia di Verona e dalle altre province del Veneto, mentre il 25% da altre Regioni.

Dalla fine del mese di febbraio 2020 ha avuto inizio l'emergenza COVID-19, che per ovvi motivi ha condizionato pesantemente l'attività clinica e di laboratorio: il numero di ricoveri dei mesi di marzo e aprile è stato più che doppio rispetto alla media del periodo, e il reparto è stato ampliato fino ad estendersi a tutto il piano (con il trasferimento ad altra sede della Geriatria), occupando 26 letti (a fronte dei 16 precedenti) dedicati interamente ai pazienti COVID (ricoveri ordinari e semi-intensivi), con ulteriori 16 letti di terapia intensiva nello stesso piano. Nella fase più acuta della pandemia anche altri settori dell'ospedale sono stati dedicati al COVID, fino a una disponibilità totale di 100 posti letto COVID, di cui 16, appunto, di rianimazione. In totale l'ospedale ha totalizzato 206 ricoveri COVID tra cui si sono contati 39 decessi (tasso di letalità comunque tra i più bassi della Regione). A partire dal mese di maggio la situazione e la tipologia dei ricoveri sono tornate gradualmente ai livelli "pre-COVID".

Di seguito si riporta il grafico sull'andamento dei ricoveri negli ultimi 10 anni, suddivisi tra causa infettiva-tropicale e non.



Nel 2019 l'attività ambulatoriale è aumentata del 22,10% rispetto al 2018, con un totale di circa 2751 visite. Nei primi due trimestri del 2020 sono stati visitati 1150 pazienti; l'attività ambulatoriale, sia clinica che preventiva, ha pesantemente risentito dell'emergenza COVID.



Per quanto riguarda le consulenze infettivologiche ospedaliere, nel 2018 si sono registrate 3540 consulenze, salite nel 2019 a 3943 consulenze (non sono conteggiate le prestazioni PS esitate in ricovero presso il Dipartimento). Oltre all'incremento quantitativo, è da sottolineare l'apporto dell'U.O.S. "SANE" (Stewardship Antimicrobica Ospedale di Negrar) al miglioramento delle pratiche prescrittive degli antibiotici di tutto l'ospedale. Un altro importante miglioramento nel corso del 2019 è stato ottenuto con la realizzazione di un programma informatizzato che permette di avere in tempo reale tutti i dati aggiornati della microbiologia relativi alla sensibilità agli antibiotici di tutti i patogeni isolate dai vari siti di coltura, prezioso supporto alla prescrizione ragionata.

Nei primi sei mesi del 2020 sono state effettuate 4343 consulenze infettivologiche per il PS e per le altre U.O. dell'Ospedale (non sono conteggiate le prestazioni PS esitate in ricovero presso il Dipartimento).

Di seguito si elencano gli studi clinici del Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia, legati all'emergenza Coronavirus (aggiornato a giugno):

Titolo dello studio	Obiettivo dello studio	Unità Operativa partecipante	Promotore
<b>SPERIMENTALI</b>			
Studio multicentrico su efficacia e sicurezza di tocilizumab nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da COVID-19 (TOCIDVID)	Valutare l'efficacia e la sicurezza di Tocilizumab in pazienti affetti da polmonite da COVID-19.	Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia Responsabile dello studio: Dr. Niccolò Riccardi	Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale –Napoli
Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19.	Valutare se la terapia precoce con TCZ è in grado di ridurre il numero dei pazienti con polmonite da SARS-CoV2 che richiedono una ventilazione meccanica.	Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia Responsabile dello studio: Dr. Andrea Angheben	Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia IRCCS
Valutazione della risposta immunitaria in pazienti affetti da COVID-19. (IMMUNOVID)	Valutare le variazioni dei parametri quantitativi e qualitativi delle cellule immunitarie, presenti alla diagnosi e in seguito al decorso della malattia, al fine di individuare un	Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia Responsabile dello studio: Prof. Zeno Bisoffi	UO di Immunologia Università degli Studi di Verona PI: Prof. Vincenzo Bronte

	possibile ruolo nell'infezione da SARS-CoV-2.		
Uno studio internazionale, randomizzato, su trattamenti aggiuntivi per COVID-19 in pazienti ospedalizzati che ricevono tutti i trattamenti standard (SOLIDARITY TRIAL)	Confrontare gli effetti sui principali esiti clinici dell'aggiunta di un agente antivirale (remdesivir, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir + interferone) agli standard di cura locali, rispetto agli standard di cura locali somministrati senza l'aggiunta dell'antivirale.	Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia Responsabile dello studio: Prof. Zeno Bisoffi	UO di Malattie Infettive e Tropicali - Università degli Studi di Verona PI: Prof. Evelina Tacconelli Organizzazione Mondiale della Sanità
Biomarcatori di gravità per COVID-19 (SMAC)	Implementare la valutazione di biomarcatori e definire la loro associazione con forme gravi di malattia in pazienti con COVID-19 per supportare appropriate pratiche di triage e di presa in carico dei pazienti che sono diagnosticati attraverso i normali protocolli di sorveglianza GeoSentinel.	Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia Responsabile dello studio: Dr. Federico Gobbi	Geosentinel – Ontario University Health Network (UHN)
<b>OSSERVAZIONALI</b>			
Registro OMS ISARIC COVID-19	Raccogliere dati standardizzati per aggiornare le risposte locali e internazionali sulla salute pubblica e l'assistenza ai pazienti.	Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia Responsabile dello studio: Dr. Federico Gobbi	Organizzazione Mondiale della Sanità - ISARIC
Studio prospettico di accuratezza diagnostica dei test rapidi e molecolari per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2	Valutare l'accuratezza (sensibilità, specificità e valori predittivi) di 9 diversi test diagnostici per la diagnosi di infezione da SARS-CoV2 in pazienti sospetti di malattia COVID-19.	Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia Responsabile dello studio: Prof. Zeno Bisoffi	IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria

<p>Studio di prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 e di accuratezza della diagnostica molecolare e sierologica in operatori sanitari asintomatici.</p>	<p>Definire la prevalenza di casi di SARS-Cov-2 asintomatici positivi negli operatori sanitari                  valutare la rispettiva accuratezza (sensibilità, specificità e valori predittivi) della sierologia e della RT-PCR per la rilevazione dell'infezione da SARS-CoV2 negli operatori sanitari.</p>	<p>Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia                  Responsabile dello studio: Prof. Zeno Bisoffi</p>	<p>IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria</p>
--	--	---	--

### ATTIVITA' DI LABORATORIO

Il Dipartimento si differenzia dalle altre realtà italiane in quanto accanto a un reparto di degenza è stato istituito un Laboratorio di Biologia Molecolare per lo studio del DNA di virus e parassiti. E' stato il primo laboratorio in Italia ad introdurre in modo sistematico la biologia molecolare per la diagnosi delle parassitosi, al fine di fornire metodi diagnostici da applicare nella attività clinica sui pazienti.

Tutte le tecniche diagnostiche disponibili sono utilizzate per aumentare l'accuratezza



delle ricerche parassitologiche. Oltre alla tradizionale ricerca microscopica dei parassiti ematici, intestinali e urinari, con opportune tecniche di arricchimento, la routine diagnostica

prevede l'utilizzo di metodiche sierologiche (ricerca anticorpi dei principali parassiti tropicali nel sangue), ricerche di antigene, e biologia molecolare.

Negli ultimi mesi del 2019, grazie al contributo in Conto Capitale del Ministero della Salute, è stata implementata una piattaforma tecnologica costituita da un sistema droplet digital PCR (ddPCR), un citofluorimetro, un microscopio a fluorescenza con camera termostata e uno spettrofotometro/fluorimetro per micropiastre. L'acquisto della piattaforma tecnologica sta contribuendo ad un avanzamento significativo di tutti i progetti di ricerca che coinvolgano analisi molecolari e proteiche, sia per quanto riguarda

il miglioramento della sensibilità di alcuni test, sia per un incremento dell'efficacia nello svolgimento degli esperimenti di ricerca.

Di seguito sono elencati i laboratori che fanno parte del Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia (Tabella 1) e le attrezzature acquistate tra il 2018 e il 2019 (Tabella 2).

**Laboratori:**

**Tabella 1**

<b>Denominazione Laboratorio</b>	<b>MQ laboratorio</b>	<b>Laboratorio Esclusivo per la linea di Ricerca (SI-NO)</b>	<b>Attività svolta (descrizione sintetica):</b>
Laboratorio Biologia molecolare	<b>57,74</b>	<b>No</b>	Estrazione DNA/RNA da differenti matrici biologiche; amplificazione, rivelazione e sequenziamento di marcatori molecolari per le diverse linee di ricerca
Laboratorio citometria a flusso	<b>12</b>	<b>Si</b>	Analisi di biomarcatori, per studi di interazione ospite-patogeno per le diverse linee di ricerca
Laboratorio parassitologia	<b>165,75</b>	<b>No</b>	Identificazione morfologica a livello di genere/specie di parassiti e determinazione di antigeni/anticorpi IgG/IgM applicati alle diverse linee di ricerca
Laboratorio didattico	<b>41,24</b>	<b>Si</b>	Corsi di formazione in parassitologia, identificazione morfologica a livello di genere/specie di parassiti
Laboratorio di microbiologia e virologia	<b>103,00</b>	<b>No</b>	Identificazione batteri su campioni clinici tramite microscopia, colture batteriche, MALDI-TOF e metodi molecolari. Identificazione di virus tramite metodi di biologia molecolare.

Tabella 2

<b>Tipologia</b>	<b>Nome</b>	<b>Anno di acquisto</b>	<b>Campi di applicazione relativi a specifiche patologie e ricerche</b>
Sistema integrato di estrazione e analisi del DNA tramite real-time PCR	ELITE InGenius (ELITech group)	2018	Analisi di marcatori molecolari per le malattie infettive e tropicali (attività trasversale tra le diverse linee).
Sistema automatizzato di estrazione del DNA	ELITEStar (ELITech group))	2018	Analisi di marcatori molecolari per le malattie infettive e tropicali (attività trasversale tra le diverse linee).
Spettrometro di massa	MALDI Biotyper MBT Smart (Bruker)	2018	Tipizzazione di ceppi batterici e funghi per le malattie infettive da importazione.
Sistema LAMP	Illumigene molecular platform (Meridian Bioscience)	2018	Implementazione di test diagnostici per le infezioni trasmesse da vettori.
Citometro a flusso	Cytoflex base Instrument (Beckman)	2019	Studio e approfondimento delle basi fisiopatologiche e sviluppo di nuovi marcatori e approcci diagnostici per le malattie infettive e tropicali (attività trasversale tra le diverse linee).
Sistema per real-time PCR	CFX96 (Bio-Rad)	2019	Sviluppo di nuovi marcatori molecolari e approcci diagnostici per le malattie infettive e tropicali (attività trasversale tra le diverse linee).
Microscopio a fluorescenza	Evos M5000 (Thermofisher)	2019	Studio e approfondimento delle basi fisiopatologiche e sviluppo di nuovi marcatori e approcci diagnostici per le malattie infettive e tropicali (attività trasversale tra le diverse linee)

Lettore multifunzione per micropiastre	VarioSkan Lux (Thermofisher)	2019	Studio e approfondimento delle basi fisiopatologiche e sviluppo di nuovi marcatori e approcci diagnostici per le malattie infettive e tropicali (attività trasversale tra le diverse linee)
3 Congelatori verticali (-80°C)	Modello TSZ400VGP da 651 litri (Thermo Scientific)	2019	Biobanca (attività trasversale tra le diverse linee)
Centrifuga da banco	Eppendorf benchtop centrifuge, 5804 (Eppendorf)	2019	Supporto alle attività di tutte le linee di ricerca
Fluorimetro per piccoli volumi	Qubit 4 Quant Starter kit (Thermofisher).	2019	Quantificazione di DNA e proteine (attività trasversale tra le diverse linee).
Modulo per Termociclature	Deep Rxn Mod C1000 (Bio-Rad)	2019	Sviluppo di nuovi marcatori molecolari e approcci diagnostici per le malattie infettive e tropicali (attività trasversale tra le diverse linee).
Rotore per centrifuga	HIGHConic™ III Fixed Angle Rotor (Sorvall, Thermo Fisher Scientific)	2019	Supporto alle attività di tutte le linee di ricerca
Centrifuga da banco refrigerata	Heraeus Megafuge 8 centrifuge. Refrigerated	2019	Supporto alle attività di tutte le linee di ricerca
Ultracentrifuga	Sorvall WX80+ ultracentrifuge (Sorvall)	2019	Isolamento di frazioni subcellulari da campioni clinici e da colture <i>in vitro</i> , in supporto alle attività di tutte le linee di ricerca
Microscopio Rovesciato	Leica DMil	2019	Visualizzazione di patogeni da campioni clinici e da colture <i>in vitro</i>

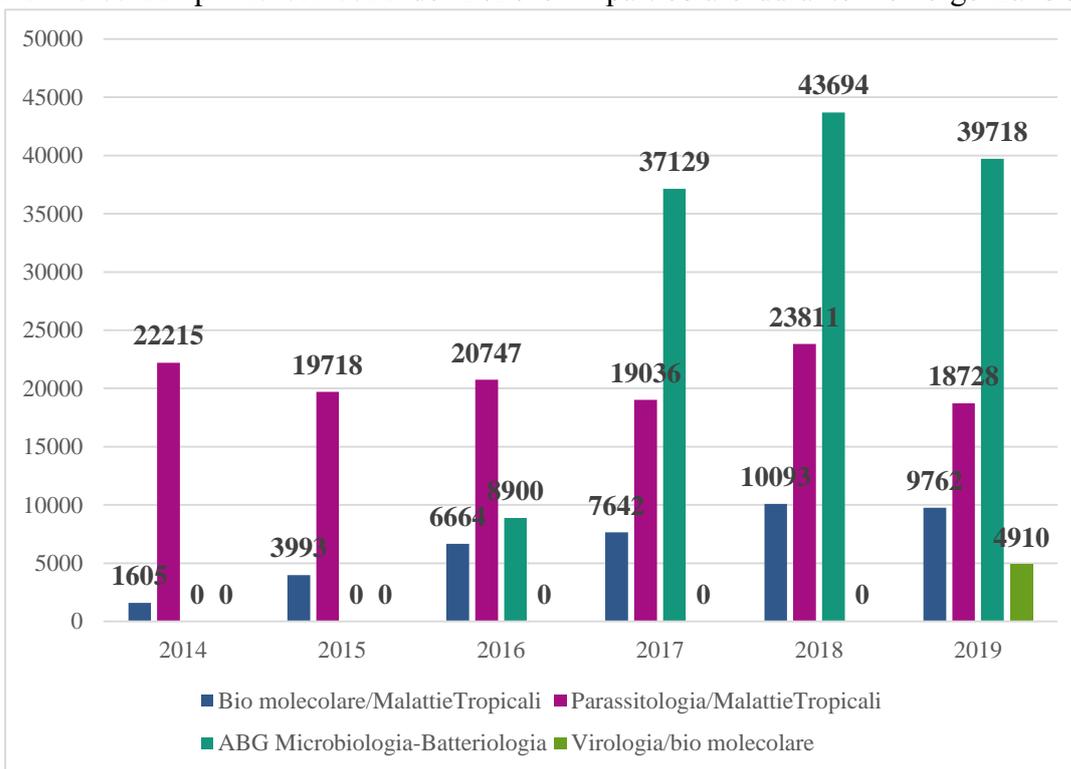
			<i>vitro</i> , in supporto alle attività di tutte le linee di ricerca
Sistema digital droplet PCR	QX200™ Droplet Digital™ PCR System (Bio-Rad)	2019	Sviluppo di nuovi marcatori molecolari e approcci diagnostici per le malattie infettive e tropicali (attività trasversale tra le diverse linee).
Sonicatore a sonda	UP200St - Hielscher (Seneco Science)	2019	Supporto alle attività di analisi di proteine per tutte le linee di ricerca
Sistema digitalizzato di acquisizione di immagini	ChemiDoc Imaging System (Bio-Rad)	2019	Supporto alle attività di analisi di DNA e proteine di tutte le linee di ricerca
Agitatore basculante/rotante digitale	Loopster digital (IKA/VWR)	2019	Supporto alle attività di analisi di DNA e proteine di tutte le linee di ricerca

Le prestazioni erogate nel 2018 sono state 77630, registrando un aumento del 18,20% rispetto al 2017, mentre nel 2019 sono state effettuate 71264 prestazioni. La diminuzione è da attribuirsi in gran parte a una richiesta più “mirata” della diagnostica colturale batteriologica grazie all’attività del “SANE” (stewardship antibiotica ospedaliera). Inoltre è diminuito il numero della diagnostica parassitologica di routine, in parte sostituita/integrata da quella di biologia molecolare.

I numeri indicati comprendono sia attività legate alla diagnostica in ospedale e per altre strutture sanitarie, sia relative a studi clinici in corso presso il Dipartimento.

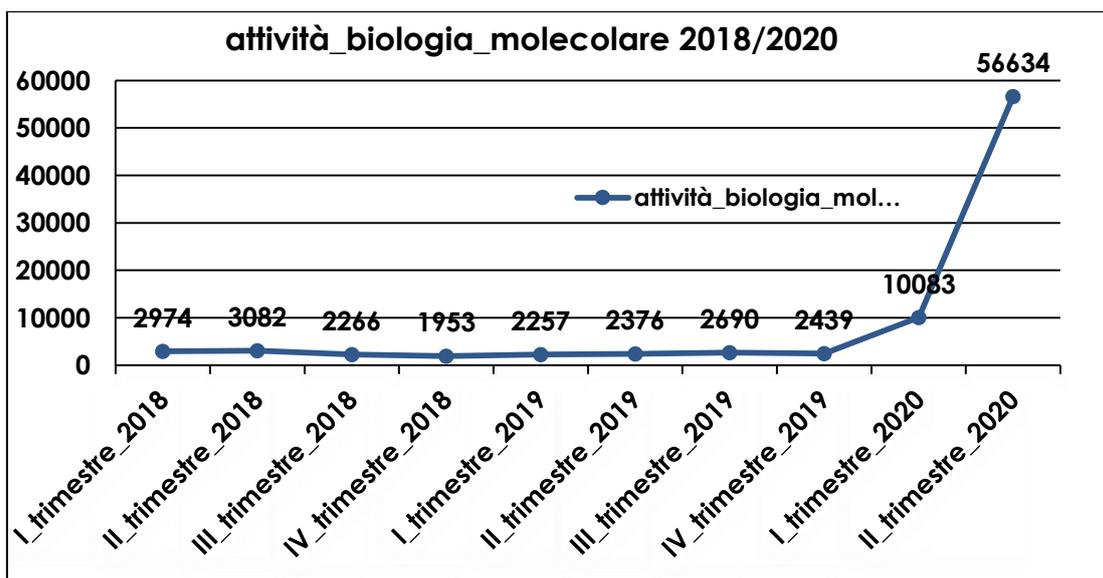
Di seguito si riporta il grafico dell’andamento delle attività di laboratorio dal 2014

Nel corso del primo semestre del 2020 e in particolare durante l'emergenza COVID



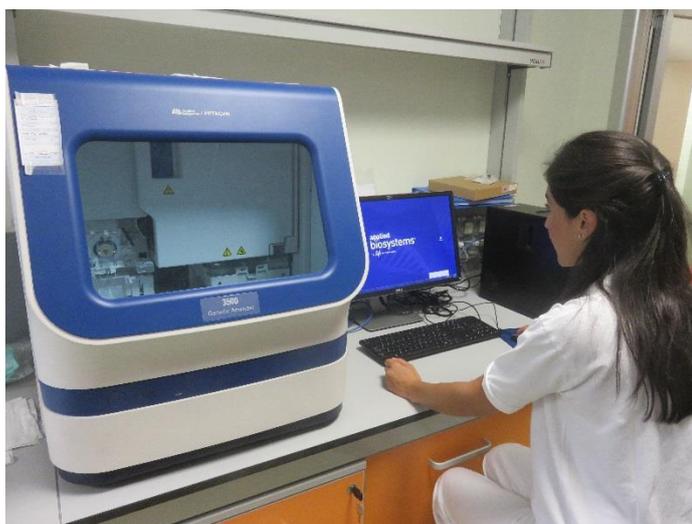
l'attività è cresciuta in modo molto netto, in gran parte dedicata a quest'ultima, anche perché il laboratorio, essendosi dotato della diagnostica molecolare per SARS-CoV2 prima che fosse iniziata la trasmissione autoctona in Italia, ha assicurato da subito la diagnosi per tutta l'ULSS 9 (Verona e provincia), sia per i tamponi domiciliari che per quelli provenienti dagli altri ospedali dell'ULSS.

Di seguito un grafico sull'evoluzione dell'attività di biologia-molecolare del Laboratorio durante il periodo dell'emergenza.



## ATTIVITA' DI RICERCA

La Programmazione Triennale 2018-2020 dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, approvata dal Ministero della Salute, comprende tre principali linee di ricerca sviluppate tra attività prevalentemente di ricerca clinica ma anche di ricerca di carattere biologico traslazionale:



1. Malaria e altre infezioni trasmesse da vettori;
2. Strongiloidosi;
3. Neglected Tropical Diseases (NTD).

Uno schema di ampliamento della prima linea di ricerca è stato definito a seguito di un aggiornamento della programmazione del 2020. La logica di fondo è quella di aprire nuovi fronti di ricerca su tematiche non tropicali, ma avendo sempre presente gli storici punti di forza che caratterizzano il Sacro Cuore.

L'intenzione è quella di sviluppare temi emergenti e drammatici sul piano globale, come ad esempio quello della diffusione crescente dei "superbatteri" e della resistenza agli antibiotici, avendo come primo punto di osservazione, per quanto non esclusivo, la popolazione che da sempre afferra al Sacro Cuore: viaggiatori, lavoratori italiani all'estero, missionari, migranti. Oltre a classiche malattie tropicali come malaria e arbovirosi, altre tematiche legate alla mobilità umana possono entrare a pieno titolo nella programmazione, come ad esempio: le infezioni batteriche antibiotico resistenti in popolazioni di viaggiatori, espatriati e migranti e nella popolazione autoctona; il microbioma e mobilità umana; le malattie sessualmente trasmesse (MST) in viaggiatori e migranti; la tubercolosi e mobilità umana.

**TropNet**  
European Network for  
Tropical Medicine and  
Travel Health



Nel rationale di questo ampliamento di prospettiva, va anche ricordato che dal 2019 il Direttore del Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia (Prof. Zeno Bisoffi) è coordinatore del più grande network europeo per

le malattie infettive e tropicali di importazione, TROPNET, una piattaforma per importanti studi multicentrici collaborativi. Il Dipartimento è anche membro effettivo di GeoSentinel, network mondiale delle malattie infettive dei viaggiatori.

Di seguito si riportano le linee di ricerca aggiornate per il 2020 e i relativi progetti con i risultati ottenuti nel triennio:

## 1. MALARIA E ALTRE MALATTIE INFETTIVE LEGATE ALLA MOBILITÀ UMANA

### DESCRIZIONE

La ricerca riguarda principalmente aspetti poco studiati della malaria, quali la splenomegalia iperreattiva malarica e argomenti relativi alla malaria da importazione (eventi avversi da trattamento con artemisinina, malaria da *P. ovale* e comorbidità con malattie croniche, es. il diabete), anche in collaborazione con altri centri europei. Sono affrontati inoltre aspetti relativi a screening e management della malaria trasfusionale in Italia e in Europa. Si continuerà la sorveglianza delle arbovirus nella Regione Veneto. Si intende inoltre realizzare una mappatura delle infezioni trasmesse da zecche. In questa linea saranno trattati anche temi relativi ad aspetti clinici, epidemiologici e diagnostici di malattie emergenti legate alla mobilità umana, in collaborazione anche con il network di Geosentinel. In questo contesto, saranno sviluppati progetti sulla infezione del nuovo coronavirus SARS-CoV-2.

### OBIETTIVI

Fornire evidenze per un approccio corretto al management di aspetti poco conosciuti e controversi della malaria. Contribuire alla conoscenza di aspetti epidemiologici, clinici e diagnostici, con ricadute sulla salute pubblica, delle malattie trasmesse da vettori e di altre infezioni emergenti legate alla mobilità umana. La ricerca biomedica, che si affiancherà alla ricerca clinica, sarà orientata allo studio di nuovi aspetti della fisiopatologia, e alla ricerca di nuovi marcatori diagnostici e prognostici delle malattie legate alla mobilità umana, attraverso approcci tecnologici moderni (es. genomics and proteomics).

### PROGETTI

CRITICAL ASPECTS  
OF MALARIA  
MANAGEMENT

*Risultati:*

- evidenze sulla gravità della malaria in relazione a comorbidità e specie di *Plasmodium*;
- identificazione di soggetti ad alto rischio di complicanze;
- risposta alla profilassi e trattamento in relazione a diverse specie di *Plasmodium* e/o alle caratteristiche del paziente.

*Attività previste:*

- raccolta di dati clinici e revisioni di letteratura;
- genotipizzazione dei risultati.

VECTOR-BORNE  
(IMPORTED AND  
AUTOCHTHONOUS)  
INFECTIONS

*Risultati:*

- mappa dei patogeni trasmessi dalle zecche nella Regione del Veneto (Beltrame A et al. Tick-borne pathogens in removed ticks Veneto, northeastern Italy: A cross-sectional investigation. Travel Med Infect Dis.);

*Attività previste:*

- attività previste nel Piano regionale del Veneto per il controllo delle infezioni da arbovirus;
- raccolta di dati clinici e revisioni di letteratura.

PROGRESSES IN  
THE DIAGNOSIS  
AND IN THE  
PATHOPHYSIOLOGY  
KNOWLEDGE OF  
VECTOR-BORNE  
INFECTIONS

*Risultati:*

- valutazione di differenti test sierologici in commercio usati per lo screening di donatori di sangue a rischio malaria riscontrando un'alta variabilità dell'accuratezza (Mangano VD, et al. Risk of transfusion-transmitted malaria: evaluation of commercial ELISA kits for the detection of anti-Plasmodium antibodies in candidate blood donors. Malar J.);
- implementazione *in-house* di un test molecolare per la diagnosi delle arbovirus.

*Attività previste:*

- implementazione di nuove metodiche e sviluppo di quelle già in utilizzo per la diagnosi e follow-up di malattie trasmesse da vettori;
- confronto tra tecniche commerciali e quelle sviluppate *in-house*;
- studi di genomica, trascrittomica e proteomica per la scoperta di nuovi marcatori diagnostici e predittivi oltre che per nuovi farmaci, e per lo studio di interazioni tra patogeni ospiti nelle malattie trasmesse da vettori.

EVALUATION OF  
DRUG EFFICACY  
FOR COVID-19

*Attività previste:*

- coordinazione e partecipazione a studi clinici multicentrici randomizzati sull'efficacia di farmaci per il trattamento e la prevenzione del Covid-19.

CLINICAL AND  
EPIDEMIOLOGICAL  
CHARACTERISTICS  
OF COVID-19

*Attività previste:*

- coordinazione e partecipazione a studi clinici osservazionali per delineare le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da Covid-19 e l'epidemiologia della malattia.

IMPROVING THE  
DIAGNOSIS AND  
PATHOPHYSIOLOGY  
KNOWLEDGE OF  
SARS-COV-2

*Attività previste:*

- valutazione di test sierologici e molecolari per la diagnosi del Covid-19;
- studi sperimentali su nuovi test molecolari;
- studi sulla fisiopatologia e genetica di SARS-CoV-2;
- valutazione di risposte immunologiche e infiammatorie.

INFECTIONS IN A  
GLOBAL HEALTH  
PERSPECTIVE

*Attività previste:*

- coordinazione e partecipazione a studi clinici osservazionali e a indagini epidemiologiche su malattie infettive emergenti relative alla mobilità umana.

## 2. STRONGILOIDOSI

DESCRIZIONE

Le attività di ricerca in questo ambito sono state definite principalmente nell'ambito del riconoscimento a Centro collaboratore OMS (WHO-cc) per "la strongiloidosi e altre parassitosi intestinali". Diverse attività sono condotte in collaborazione con altri WHO-cc e con altri centri attivi nel settore, italiani e stranieri (ad es: University College London Hospitals, Cambridge University, e altre università italiane). L'attività di ricerca riguarda gli ambiti di epidemiologia, diagnosi, gestione del paziente sia in area endemica che non. Sono inclusi aspetti di caratterizzazione biologico-molecolare e dell'interazione ospite-patogeno, con ricaduta sulla gestione clinica.

OBIETTIVI

Contribuire a fare emergere il "burden of disease" rappresentato dalla strongiloidosi e a promuovere una strategia integrata di controllo a livello nazionale (screening e trattamento dei pazienti a rischio per immunosoppressione) e internazionale (inserimento della strongiloidosi nei programmi OMS di controllo della parassitosi nei paesi endemici). La ricerca biomedica, che si affiancherà alla ricerca clinica, sarà orientata allo studio di nuovi aspetti della fisiopatologia, e alla ricerca di nuovi marcatori diagnostici e prognostici della strongiloidosi,

attraverso le più moderne tecnologie di genomica e proteomica.

---

PROGETTI

---

STRONG TREAT -  
RANDOMIZED  
CLINICAL TRIAL ON  
MULTIPLE VERSUS  
SINGLE DOSE  
IVERMECTIN FOR  
STRONGYLOIDES  
STERCORALIS  
INFECTION

*Risultati:*

- efficacia nell'uso dell'ivermectina in singola dose o multipla (Buonfrate D et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for Strongyloides stercoralis infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. Lancet Infect Dis.)

---

CLINICAL-  
EPIDEMIOLOGICAL  
ASPECTS OF  
STRONGYLOIDES  
STERCORALIS  
INFECTION

*Risultati:*

- miglioramento della gestione clinica della strongiloidosi, anche in soggetti a rischio più elevato di complicanze gravi;
- progressi nella definizione della prevalenza globale e locale della strongiloidosi.

*Attività previste:*

- raccolta di dati clinici ed epidemiologici e revisioni di letteratura.

---

CONTROL OF  
STRONGYLOIDIASIS:  
A ONE HEALTH  
APPROACH

*Risultati:*

- identificazione di nuovi genotipi di *S. stercoralis* e *S. fuelleborni* e un *S. fuelleborni* precedentemente sconosciuto che infetta l'uomo in Australia (Barratt JLN et al. A global genotyping survey of Strongyloides stercoralis and Strongyloides fuelleborni using deep amplicon sequencing. PLoS Negl Trop Dis.)

---

IMPROVING THE  
DIAGNOSTIC  
APPROACH AND  
PATHOPHYSIOLOGY  
KNOWLEDGE IN  
STRONGYLOIDES  
STERCORALIS  
INFECTIONS

*Risultati:*

- caratterizzazione di RNA di larve di *S. stercoralis* in collaborazione con l'Università di Verona;
- modulazione di citochine e chemochine su pazienti italiani con infezione cronica ottenuta prima e dopo il trattamento di ivermectina;
- protocolli di analisi proteomica.

*Attività previste*

- implementazione di nuove metodiche e miglioramento di quelle già in uso per la diagnosi e il follow-up dell'infezione da *Strongyloides stercoralis*;
- confronto di tecniche commerciali e sviluppate in casa;

- genomica, trascrittomica e proteomica per la ricerca di nuovi marcatori diagnostici e predittivi e sviluppo di nuovi farmaci per l'infezione da *Strongyloides stercoralis*.

### 3. NEGLECTED TROPICAL DISEASES (NTD)

#### DESCRIZIONE

Le attività di questa linea mirano allo studio di malattie tropicali neglette (NTD) che, in aggiunta alla strongiloidosi, colpiscono popolazioni povere delle aree endemiche tropicali e i migranti in Italia. Per queste patologie vengono studiati marcatori diagnostici, i migliori approcci clinico-terapeutici a seconda del contesto di applicazione (endemico o non-endemico). Molte attività sono condotte nell'ambito della collaborazione con l'OMS in qualità di centro collaboratore e con altri centri attivi nel settore, in particolare nell'ambito di network nazionali (es. Società italiana di medicina tropicale) e internazionali (es. TropNet: the largest European Tropical and Travel Medicine Network). Sono inclusi aspetti di caratterizzazione biologico-molecolare e dell'interazione ospite-patogeno, con ricaduta sulla gestione clinica.

#### OBIETTIVI

Stima del burden delle NTDs nei paesi non endemici; elaborazione di protocolli di screening/gestione dei casi di importazione; miglioramento dell'approccio diagnostico e della gestione delle NTDs in area endemica e non. La ricerca biomedica sarà orientata allo studio di nuovi aspetti della fisiopatologia, alla ricerca di nuovi marcatori diagnostici e prognostici delle diverse NTDs, attraverso le più moderne tecnologie di genomica e proteomica.

#### PROGETTI

##### NEGLECTED INFECTIONS, VULNERABLE POPULATIONS

##### *Risultati:*

- efficacia della risposta a terapie in area non endemica (Gobbi F et al. Efficacy of High-Dose Albendazole with Ivermectin for Treating Imported Loiasis, Italy. Emerg Infect Dis.)
- dati sulle caratteristiche cliniche e sulla gestione delle malattie tropicali neglette

##### *Attività previste:*

- raccolta dati da attività di screening di viaggiatori e migranti provenienti da aree endemiche;
- raccolta dati di popolazioni a rischio di infezioni neglette;
- revisioni di letteratura.

---

*Risultati:*

UNRAVELLING THE PATHOPHYSIOLOGY BASES AND DEVELOPING OF NEW DIAGNOSTIC APPROACHES FOR NEGLECTED TROPICAL DISEASES

- messa a punto di un sistema di estrazione del DNA associato ad un test di real-time PCR che ha consentito di migliorare l'efficienza di rilevazione del DNA da uova di *Schistosoma haematobium* in urine (Pomari E et al. Improved detection of DNA *Schistosoma haematobium* from eggs extracted by bead beating in urine. Parasitol Res.);
- prevalenza di *Blastocystis* in pazienti autoctoni e migranti del nostro centro (Piubelli C et al. *Blastocystis* prevalence and subtypes in autochthonous and immigrant patients in a referral centre for parasitic infections in Italy. PLoS One);
- sviluppo di un test di real-time PCR in formato multiplex specifico per due specie di ameba, in grado di distinguere la forma patogena di *Entamoeba histolytica* da quella non patogena di *Entamoeba dispar* (Guevara Á, et al. Use of Real-Time Polymerase Chain Reaction to Differentiate between Pathogenic *Entamoeba histolytica* and the Nonpathogenic *Entamoeba dispar* in Ecuador. Am J Trop Med Hyg.);
- risultati preliminari su analisi metagenomiche su pazienti affetti da schistosomiasi.

*Attività previste:*

- implementazione di nuove metodiche e miglioramento di quelle già in uso per la diagnosi e il follow-up di infezioni neglette;
- confronto di tecniche commerciali e sviluppate in casa;
- genomica, trascrittomica e proteomica per la ricerca di nuovi marcatori diagnostici e predittivi e sviluppo di nuovi farmaci per infezioni neglette.

---

*Attività previste:*

RF 2016-02361931  
"EMERGING BLOOD PROTOZOA IN THE IMMUNOCOMPROMISED

- implementazione di un programma di monitoraggio per pazienti positivi al *Trypanosoma cruzi*;

POPULATION: NOVEL  
STRATEGIES FOR  
SCREENING,  
DIAGNOSIS,  
MONITORING AND  
CLINICAL  
MANAGEMENT"

- reclutamento anche di pazienti HIV positivi e pazienti in trattamento immunosoppressivo.

## TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

Particolare attenzione si sta rivolgendo al tema del trasferimento tecnologico: a partire dal 2019 sono stati favoriti incontri finalizzati a promuovere collaborazioni e iniziative nel campo dell'innovazione e della ricerca biomedica. A tal proposito un gruppo di ricercatori del Dipartimento, in collaborazione con il gruppo SANE (Antimicrobial Stewardship) dell'Ospedale, ha sviluppato un'applicazione web, denominata swE (sane wide Epidemiology), che permette di elaborare i dati grezzi sui germi isolati in ospedale e sulla loro sensibilità agli antibiotici, con futuri sviluppi per il monitoraggio delle infezioni nosocomiali e l'uso di antibiotici. L'applicazione e i successivi upgrade permetteranno di monitorare tempestivamente il profilo di sensibilità agli antibiotici degli isolati da qualsiasi materiale biologico, pertanto di ottimizzare e individualizzare la terapia antibiotica rispetto ai dati reali e aggiornati. Il software è stato depositato il 16/04/2020 presso il Pubblico Registro Software della SIAE.

## ORGANIZZAZIONE DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA

La Direzione Scientifica dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria gestisce e coordina le attività di ricerca scientifica soprattutto nell'ambito della tematica di riconoscimento, malattie infettive e tropicali, occupandosi degli aspetti tecnico-scientifici e organizzativi delle proposte e promuovendo, altresì, il costante aggiornamento delle strategie programmatiche e gestionali nell'ambito della ricerca. Cura i rapporti con gli organi istituzionali, compresi quelli con il Ministero della Salute.

Il Direttore Scientifico presiede il Comitato Tecnico Scientifico, composto da 12 membri:

- Prof. Pier Carlo Muzzio, Direttore Scientifico, già prof. Ordinario Università di Padova;
- Prof. Zeno Bisoffi, Vicedirettore Scientifico e Direttore del Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia, Prof. Associato di Malattie Infettive Università degli Studi di Verona;
- Prof. Filippo Alongi, Direttore U.O. Radioterapia Oncologica, Prof. Associato Diagnostica per immagini e Radioterapia Università degli Studi di Brescia;
- Prof. Vincenzo Bronte, Direttore U.O.C. Immunologia AOUI Verona, Prof. Ordinario Immunologia Università degli Studi di Verona;
- Prof. Ercole Concia, già Direttore Sezione Malattie Infettive Università degli Studi di Verona, già Prof. Ordinario Malattie Infettive Università degli Studi Verona (dimissionario);
- Dr. Claudio Cracco, Direttore Amministrativo;
- Dr.ssa Stefania Gori, Presidente AIOM, Direttore U.O. Oncologia;
- Prof. Giuseppe Ippolito, Direttore Scientifico IRCCS Lazzaro Spallanzani;
- Dr. Fabrizio Nicolis, Direttore Sanitario;
- Prof. Piero Olliaro, Visiting Professor all'Università di Oxford, già Responsabile dei programmi speciali per la ricerca e la formazione in Malattie Tropicali presso l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS);
- Prof.ssa Evelina Tacconelli, Direttore Sezione Malattie Infettive Università degli Studi di Verona, Prof. Ordinario Malattie Infettive Università degli Studi di Verona;
- Dr. Giovanni Zotta, già Direttore Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica Ministero della Salute.

Il Comitato Tecnico Scientifico ha funzioni consultive e di supporto tecnico-scientifico all'attività clinica e di ricerca.

I servizi che afferiscono alla Direzione Scientifica sono:

- Segreteria Scientifica e Grant Office;
- Trasferimento Tecnologico;
- Biblioteca Scientifica.



La Segreteria Scientifica e Grant Office supporta sia i ricercatori che lavorano nell'ambito delle malattie infettive e tropicali, tema di riconoscimento IRCCS, sia i ricercatori dell'ospedale nell'ambito di altre ricerche, nello

*scouting* di bandi di finanziamento e nelle pratiche amministrative legate alla ricerca. Inoltre, si occupa della gestione e rendicontazione economica dei progetti di ricerca nel rispetto delle varie scadenze dettate da specifici bandi. Intrattiene rapporti con il Ministero della Salute e gestisce la rendicontazione della ricerca corrente e della produzione scientifica, in collaborazione con la Biblioteca Scientifica. Si occupa, infine, della gestione delle attività del Comitato Tecnico Scientifico.

Per il Trasferimento Tecnologico, è stato nominato un referente che si occupa di sostenere e promuovere la tematica tra i ricercatori, ponendosi, inoltre, come interfaccia tra la ricerca scientifica dell'Istituto e il mondo delle imprese nell'ottica di favorirne le sinergie, occupandosi, in collaborazione con la Segreteria Scientifica e Grant Office, della gestione dei progetti di ricerca legati, appunto, alla cooperazione con le imprese.

La Biblioteca Scientifica fa parte della rete Bibliosana degli enti di ricerca biomedici italiani. Supporta i ricercatori nella ricerca di documentazione scientifica, nello sviluppo di review sistematiche. Offre, inoltre, un'ampia accessibilità alle banche dati on-line, anche grazie al sistema di scambio interbibliotecario **NILDE** che è basato sull'Archivio Collettivo Nazionale dei Periodici (**ACNP**).

L'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria ha aderito nel 2019 come socio all'Agenzia per la Promozione della Ricerca Europea (APRE), associazione di ricerca no profit che fornisce ai propri associati informazioni, supporto ed assistenza per la partecipazione ai programmi e alle iniziative di collaborazione nazionale ed europee.

### UNITÀ PER LA RICERCA CLINICA

L'Unità per la Ricerca Clinica promuove e favorisce la ricerca clinica in tutte le Unità Operative della struttura, attraverso la collaborazione con i medici ed il supporto nelle diverse fasi di svolgimento degli studi (interventistici e osservazionali): stesura del protocollo, supporto statistico, verifica della fattibilità locale, presentazione della pratica al Comitato Etico ed alle Autorità Competenti, definizione e stipula della convenzione, monitoraggio durante lo studio, attività di chiusura dello studio, gestione e facilitazione dei rapporti con il Promotore/CRO e con il Comitato Etico, attività formative.

Nel 2018 è stato certificato un nuovo Centro Clinico di Fase I, denominato "Unità Clinica di Fase I Malattie Infettive e Tropicali", per la sperimentazione clinica di Fase I su pazienti e volontari sani. Questo centro va ad affiancare il Centro Clinico di Oncologia Medica" e il Laboratorio Analisi già certificati nel 2017.

**FORMAZIONE**



L'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria ha sempre riservato particolare rilievo alla formazione del Personale promuovendo la programmazione di eventi e progetti formativi. Il percorso formazione è certificato secondo la normativa aggiornata UNI-EN ISO 9001:2015.

Nel biennio 2018-2019 sono stati organizzati n. 700 eventi con oltre 130.000 crediti distribuiti ai partecipanti, di cui per la disciplina di interesse: 22 eventi e oltre 26.700 crediti distribuiti a più di 1000 partecipanti.

Particolare attenzione è rivolta all'attività di formazione nell'ambito della disciplina di riconoscimento con l'organizzazione di corsi in ambito di "Medicina dei viaggi", di "Laboratorio di base per i Paesi Tropicali" e di "Logica clinica in Medicina Tropicale", questi ultimi inseriti come moduli del Master di Medicina Tropicale e Salute Internazionale, coordinato dall'Università di Firenze e in collaborazione con l'Università di Brescia.

L'Ospedale è inoltre sede di formazione dei Medici in Formazione Specialistica di diverse Scuole di Specializzazione dell'Area Sanitaria tra cui, nell'ambito delle Malattie Infettive e tropicali, l'Università degli Studi di Verona, l'Università degli Studi di Bologna e l'Università degli Studi di Sassari.

Di seguito si riposta l'elenco delle attività formative nel 2018 e nel 2019 organizzati dall'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria come Provider nell'ambito delle malattie infettive e tropicali.

<b>Titolo</b>	<b>Obiettivo ECM</b>	<b>Anno</b>	<b>Durata</b>	<b>Persone formate</b>	<b>Professioni accreditate</b>
Aggiornamento e introduzione nuove procedure nel servizio di epidemiologia e laboratorio per le malattie tropicali	02 - Linee guida - protocolli - procedure	2018	10	15,0	Biologi, Infermieri, Medici chirurghi di Malattie infettive, Tecnici sanitari laboratorio biomedico
Discussione casi clinici in Medicina Tropicale	Principi, procedure e strumenti per il	2018	50	15,0	Infermieri, Medici chirurghi di Malattie infettive

	governo clinico delle attività sanitarie				
LE MALATTIE TRASMESSE DALLE ZECHE IN AREA LOCALE E TROPICALE	Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2018	5	168,0	Medici, Infermieri, Assistenti Sanitari, Biologi, Tecnici di Laboratorio, Veterinari
Incontri di mantenimento della certificazione e autorizzazione all'esercizio	Accreditamento strutture sanitarie e dei professionisti. La cultura della qualità	2018	30	5,0	Tutte le professioni
Revisione e discussione di protocolli analitici e pranalitici	02 - Linee guida - protocolli - procedure	2018	48	16,0	Biologi, Tecnici sanitari laboratorio biomedico
MEDICINA DEI VIAGGI: IL PRE-VIAGGIO	Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2018	13	36,0	Medici, Infermieri, Assistenti Sanitari, Biologi
Medicina dei Viaggi: approfondimenti su malaria e arbovirus	Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2018	6,3	37,0	Assistenti sanitari; Biologi; Farmacisti; Infermieri; Infermieri pediatrici; Medici; Ostetriche; Tecnici sanitari di laboratorio biomedico
MEDICINA DEI VIAGGI: IL POST-VIAGGIO	Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2018	10	31,0	Medici, Infermieri, Assistenti Sanitari, Biologi
LABORATORIO DI BASE PER I PAESI TROPICALI	Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2018	67	16,0	Biologi, tecnici sanitari di laboratorio biomedico, medici, infermieri
LOGICA CLINICA IN MEDICINA TROPICALE	Applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'evidence based practice	2018	28	23,0	Medici, biologi, farmacisti

	(EBM - EBN - EBP)				
I nuovi requisiti di Autorizzazione all'Esercizio e di Accreditemento Istituzionale: autovalutazione e verifica	34 - Accreditemento strutture sanitarie e dei professionisti. La cultura della qualità, procedure e certificazioni, con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2019	40	205,0	Tutte le professioni
TROPNET Schistosmiasis Platform		2019	8,5	23,0	
IL LABORATORIO E L'AUTOMATISMO: AGGIORNAMENTO UTILIZZO STRUMENTI	29 - Innovazione tecnologica: valutazione, miglioramento dei processi di gestione delle tecnologie biomediche, chimiche, fisiche e dei dispositivi medici. Health Technology Assessment	2019	14	22,0	Biologo, Tecnico sanitario laboratorio biomedico
Incontri di mantenimento della Certificazione UNI EN ISO 9001: 2015	34 - Accreditemento strutture sanitarie e dei professionisti. La cultura della qualità, procedure e certificazioni, con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2019	28	229,0	Tutte le professioni
Formazione continua per medici ed infermieri in Medicina Tropicale. Discussione casi clinici	Applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'evidence based practice (EBM - EBN - EBP)	2019	60	22,0	Infermiere, Medico di Igiene, epidemiologia e sanità pubblica, Malattie infettive, Medicina interna

Discussione e condivisione protocolli clinico/organizzativi in Medicina Tropicale	Linee guida - protocolli - procedure	2019	10	23,0	Infermieri, Biologo, Tecnico sanitario di laboratorio biomedico, Medici delle seguenti discipline: malattie infettive, igiene, epidemiologia e sanità pubblica, Medicina Interna
MEDICINA DEI VIAGGI: IL PRE-VIAGGIO	10 - Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute- diagnostica- tossicologia con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2019	13	47,0	Assistente sanitario, Biologo, Farmacista, Infermiere, Infermiere pediatrico, Medico, Ostetrica/o, Tecnico sanitario laboratorio biomedico
MEDICINA DEI VIAGGI: APPROFONDIMENTI SU MALARIA E ARBOVIROSI	10 - Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute- diagnostica- tossicologia con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2019	7	47,0	Assistente sanitario, Biologo, Farmacista, Infermiere, Infermiere pediatrico, Medico, Ostetrica/o, Tecnico sanitario laboratorio biomedico
MEDICINA DEI VIAGGI: IL POST-VIAGGIO	10 - Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute- diagnostica- tossicologia con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2019	10	36,0	Medici; Infermieri; Assistenti Sanitari, Biologi
LABORATORIO DI BASE PER I PAESI TROPICALI	10 - Epidemiologia - prevenzione e promozione della salute- diagnostica- tossicologia con acquisizione di nozioni tecnico-professionali	2019	71	19,0	Biologi; Tecnici sanitari di laboratorio biomedico; Medici; Infermieri

<p>Logica Clinica in Medicina Tropicale</p>	<p>37 - Metodologie, tecniche e procedimenti di misura e indagini analitiche, diagnostiche e di screening, anche in ambito ambientale, del territorio e del patrimonio artistico e culturale. Raccolta, processamento ed elaborazione dei dati e dell'informazione</p>	<p>2019</p>	<p>29</p>	<p>15,0</p>	<p>Medici; Biologi; Farmacisti; Infermieri</p>
<p>Gestione dell'urgenza/emergenza ed utilizzo del carrello nell' UO di Geriatria e Malattie Tropicali</p>	<p>04 - Appropriatezza delle prestazioni sanitarie, sistemi di valutazione, verifica e miglioramento dell'efficienza ed efficacia. Livelli essenziali di assistenza (LEA)</p>	<p>2019</p>	<p>5</p>	<p>10,0</p>	<p>Infermiere</p>

## COLLABORAZIONI E RUOLI INTERNAZIONALI

### INTERNAZIONALI

- Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS/WHO): dal 18 settembre 2014 il Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia è ufficialmente riconosciuto come WHO Collaborating Center on strongyloidiasis and other intestinal parasitic infections (ITA-102), riconoscimento rinnovato nel luglio 2018 e ampliato a WHO – CC for Strongyloidiasis and other Neglected Tropical Diseases (Direttori D. Buonfrate, Z. Bisoffi);
- Chagas global coalition: Collaborazione di ricerca, advocacy e sensibilizzazione sulla malattia di Chagas (A. Angheben, unico rappresentante italiano);
- CECOMET, Esmeraldas, Ecuador: Collaborazione di ricerca;
- Universidad Central de Quito, Ecuador: Collaborazione di ricerca;
- GeoSentinel: The Global Surveillance Network of the International Society of Travel Medicine (ISTM) with support from the US Centers for Disease Control (CDC). Membro effettivo (F. Gobbi). Collaborazione di ricerca e sorveglianza epidemiologica;
- IFTM (Federazione Internazionale di Medicina Tropicale). Z. Bisoffi riconfermato (2019) membro del Board.
- Department of Parasitology/UFR Sciences de la Santé/University Gaston Berger of Saint Louis, Senegal (Dr Doudou Sow) e Institut de Recherche en Sciences de la Santé - Research Institute for Health Sciences (CNRST/IRSS), Burkina Faso (Dr Dramane Zongo): Collaborazione di ricerca per la stesura di un progetto del Neglected Tropical Diseases Support Center (NTD-SC) per la diagnosi della schistosomiasi genitale femminile.

### EUROPEE

- TropNet (Network Europeo di sorveglianza delle malattie infettive di importazione): Z. Bisoffi nuovo Coordinatore del network. Collaborazione di ricerca e sorveglianza epidemiologica;
- ISGLOBAL e Hospital Clinic, Barcellona, Spagna: Collaborazione di ricerca (Z. Bisoffi membro dell'External Advisory Group di ISGLOBAL);
- Hospital de Almeria, Spagna: Collaborazione di ricerca;
- Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcellona, Spagna: Collaborazione di ricerca.
- Università di Cambridge: Collaborazione di ricerca per studi di microbiomica.

NAZIONALI

- INMI Spallanzani (Coordinatore): IRCSS membro della neo-costituita Rete Nazionale di ricerca per la gestione in modalità integrata delle Patologie Infettive in Italia (It-IDRIN). Collaborazione per ricerca finalizzata su management malaria grave. Collaboratori su una Call Europea EraNet LAC (progetto Pers\_Chagas coordinato dall'Università di Heidelberg). Collaborazione per la submission di un progetto Euronanomed-2020 sullo sviluppo di un device in microfluidica per la diagnostica di Chagas congenito;
- INMP - Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti ed il contrasto delle malattie della Povertà: Collaborazione a un progetto screening delle NTD nel migrante e di ricerca sulla diagnostica delle stesse;
- Istituto Superiore di Sanità – Università di Pavia: European Register of Cystic Echinococcosis: Collaborazione in qualità di uno dei centri di riferimento italiani
- Università di Verona: Convenzione per un Professore Associato di Malattie infettive e tropicali; convenzione con la Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive. Collaborazione di ricerca con il gruppo di Biologia e Genetica dell'Università di Verona (Prof. Malerba) per progetti di genomica e per il bando “Ricerca di Base” dell'UniVr sulla caratterizzazione “Omica” delle larve di *Strongyloides stercoralis* isolate da pazienti e per il bando della Fondazione Just sulla malaria pediatrica;
- Università di Firenze: Master di I livello in Medicina Tropicale. Collaborazione di ricerca.
- Università di Brescia: Corso di perfezionamento in Medicina Tropicale e salute internazionale. Collaborazione di ricerca;
- Università del Piemonte Orientale: Collaborazione di ricerca per progetti di proteomica;
- Università di Catanzaro: Collaborazione di ricerca;
- Azienda Ospedaliera di Bologna S. Orsola – Malpighi, Regione Emilia Romagna: collaborazione per un progetto di ricerca finalizzata (RF-2016-02361931) per lo screening ed identificazione di infezioni del sangue causate da *Leishmania* spp., *Trypanosoma cruzi* e *Babesia* spp;
- Istituto Nazionale per la Fisica Nucleare (Frascati): collaborazione di ricerca per l'impiego della tecnologia di spettroscopia ad infrarosso per lo

---

studio di nuovi metodi diagnostici per le malattie parassitarie e infettive.

- Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana: collaborazione di ricerca per la pianificazione di un progetto di Ricerca Finalizzata (RF2019) focalizzato sulla malaria trasmessa da trasfusione, per il miglioramento dei test diagnostici su donatori a rischio.
-

CV SINTETICI NUOVO PERSONALE DI RICERCA 2018-2020

**Giulia Bertoli**, nata il 02/02/1985

**Medico specialista in Malattie Infettive**

Formazione:

- 08/08/2018 Università degli Studi di Sassari – Istituto di Malattie Infettive: Medico Specialista in Malattie Infettive;
- 03/10/2016-30/06/2017 Hospital Universitario Puerta de Hierro: mobilità erasmus trainneship;
- 19/07/2018 Hospital Universitario Puerta de Hierro: Omologazione del Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia italiano in Spagna;
- 20/07/2012 Albo dei medici chirurghi di Ferrara: iscrizione all’Albo al n. 04743
- 21/03/2012 Università degli Studi di Ferrara: Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia

Esperienze lavorative precedenti:

- 18/02/2016-08/08/2018 Ambulatorio di Sassari: medico volontario di Medicina Generale per Emergency – Programma Italia;
- 01/04/2013-05/08/2013 Azienda ULSS 21: Medico del Servizio di Continuità Assistenziale;
- 06/10/2012-23/02/2013 Unità di Medicina Interna Ospedale Ngozi, Burundi: Medico volontario per il Progetto Burundi.

Principali competenze e ambiti di studio:

- Attività didattiche e professionalizzanti nell’ambito dell’infettivologia, parassitologia, virologia e malattie sessualmente trasmissibili;
- Gestione ambulatoriale dei pazienti con epatopatia HCV relata e pazienti epatotrapiantati, HIV e coinfezioni HIV/HCV;
- Ultrasonologia;
- Epidemiologia, infezione tubercolare latente, diagnosi batteriologica, trattamento e monitoraggio, TB MDR e TB e HIV;
- Migration Health
- Antibiotic stewardship
- Ecografia clinica nelle malattie infettive

**Cecilia Costa**, nata il 03/06/1987

**Medico specialista in Malattie Infettive**

Formazione:

- 07/08/2018 Università degli Studi di Torino: Specializzazione in Malattie Infettive;
- 09/2017-12/2017 London School of Hygiene and Tropical Medicine: Diploma in Tropical Medicine and Hygiene;
- 09/2016 IRC (Italian Resuscitation Council): Diploma ALS (Advanced Life Support);
- 23/07/2013 Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della Provincia di Torino: iscrizione all'Albo al n. 22840;
- 21/03/2013 Università degli Studi di Torino: Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia

Esperienze lavorative precedenti:

- 08/08/2013-07/08/2018 AOU Citta della Salute e della Scienza di Torino: attività clinica e di ricerca come Medico specializzando in Malattie Infettive;
- 09/01/2018-22/06/2018 Makerere College of Health Sciences, Kampala, Uganda: attività clinica e di ricerca;
- 2010-2011 Università degli Studi di Torino: collaborazione per attività amministrativa.

Principali competenze e ambiti di studio:

- Diagnosi e cura delle patologie infettive tropicali;
- Gestione pazienti con infezione da HIV, in particolare nella gestione dei pazienti co-infetti HIV-HCV;
- ICH Good Clinical Practice E6 (R2) Certificate – The Global Health Network.

**Lucia Moro**, nata il 05/04/1985

**Medico specialista in Malattie Infettive**

Formazione:

- 2014-2017 Università Autonoma di Barcellona: Master in Salute Internazionale e cooperazione allo sviluppo;
- 2012-2017 Ospedale Universitario "Hospital del Mar", Barcellona: Specializzazione in Medicina Interna;
- 09/2016-11/2016 Hopital Bichat, Parigi: stage in malattie infettive e tropicali;
- 10/2004-10/2010 Università degli Studi di Padova: Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia

Esperienze lavorative precedenti:

- 05/2017-11/2018 Ospedale Universitario Hospital del Mar, Barcellona: Medico Infettivologo;

Principali competenze e ambiti di studio:

- Medicina dei viaggi
- Infezioni cutanee e dermatologia tropicale
- Malattie sessualmente trasmesse
- Malattie rare: Morbo di Whipple

**Ronaldo Silva**, nato il 27/12/1979

**Biostatistico**

Formazione:

- 2016 Dipartimento di Scienze Statistiche, Università degli studi di Padova, Italia: Phd in Statistica;
- 2012 Dipartimento di Biostatistica, Università dello Stato di Sao Paulo(Unesp), Brasile: Diploma di Laurea Magistrale in Biostatistica;
- 2010 Dipartimento di Biostatistica, Università dello Stato di Sao Paulo(Unesp), Brasile: Diploma di Laurea in Matematica

Esperienze lavorative precedenti:

- Da 06/2018 Organizzazione Mondiale della Sanità: Biostatistico;
- 07/2018-10/2018 Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università degli studi di Padova: Ricercatore in Statistica;
- 12/2016-06/2018 Unità per la Ricerca Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italia: Biostatistico;
- 10/2016-12/2016 Dipartimento di Scienze Statistiche, Università degli studi di Padova: Ricercatore visitante in Statistica;
- 01/2016-10/2016 Dept. of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine, New York, NY, USA: Trainee in Biostatistica;

Principali competenze e ambiti di studio:

- Esperienza approfondita nell'uso di programmi statistici SAS, Stata, R e PASS e dell'editore di testo scientifico LaTeX;
- Analisi di dati del tipo high-throughput;
- Valutazione statistica procedure di laboratorio;

- Elaborazione di schede di raccolta dati elettronici e stesura di protocolli di ricerca e di grant.

**Niccolò Riccardi**, nato il 05/06/1987

### **Medico specialista in Malattie Infettive**

#### Formazione:

- 12/2014-12/2018 Policlinico San Martino Genova: specializzazione in malattie infettive e medicina tropicale;
- 09/2018-12/2018 Ospedale Ca' Granda, Milano: specializzazione in malattie infettive e medicina tropicale;
- 08/2018 Hinduja National Hospital & Medical Research Centre, Mumbai, India: observership;
- 08/2017-12/2017 Istituto Giannina Gaslini, Genova: specializzazione in malattie infettive e medicina tropicale;
- 01/2017-04/2017 Centre de Santè de Diofior, Fatick Region, Senegal: specializzazione in malattie infettive e medicina tropicale;
- 08/2014 Ospedale di Sondalo: observership;
- 2007-2013 Università degli Studi di Parma: Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia.

#### Esperienze lavorative precedenti:

- 01/03/2019-31/08/2019 IRCCS Ospedale San Raffaele Milano: Medico specialista in malattie infettive e medicina tropicale;
- 01/05/2019-31/08/2019 Istituto Villa Zucchi, Monza-Brianza: Medico specialista in malattie infettive e medicina tropicale;

#### Principali competenze e ambiti di studio:

- Terapia antibiotica;
- Antimicrobial stewardship;
- Tubercolosi, e micobatteri non tubercolari;
- Consulenze infettivologiche.

**Giuseppe Marasca**, nato il 28/08/1955

### **Medico specialista in Malattie Infettive**

#### Formazione:

- 1985 London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London: Master of Science in Epidemiology;
- 1985 Università Cattolica del Sacro Cuore Roma: Specializzazione in Igiene e Sanità Pubblica;
- 1980 Università Cattolica del Sacro Cuore Roma: Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia;

### Esperienze lavorative precedenti:

- 2018 Clinica di Malattie Infettive, Università Cattolica Sacro Cuore Roma: Professore aggregato;
- 2013-2017 Università di Tuebingen, Germania: Visiting Professor;
- 1989-2013 Clinica di Malattie Infettive, Università Cattolica Sacro Cuore Roma: dirigente medico;
- 1986-1988 Colindale London UK (ora Health Protection Agency): co-reponsabile della sorveglianza delle infezioni da HIV e dei casi di AIDS nel Regno Unito;
- 1982-1986 Istituto Superiore di Sanità Roma: assistente di ricerca;

### Principali competenze e ambiti di studio:

- Aspetti epidemiologici e terapeutici dell'infezione da HIV;
- Aspetti epidemiologici e terapeutici delle infezioni da HCV e HBV;
- Aspetti epidemiologici e clinici delle infezioni associate all'assistenza sanitaria.

**Tamara Ursini**, nata il 07/10/1983

### **Medico specialista in Malattie Infettive**

#### Formazione:

- 30/06/2011-30/06/2016 Università Politecnica delle Marche: scuola di specializzazione in Malattie Infettive;
- 15/01/2016-15/06/2016 University of Cape Town, Sud Africa: attività di ricerca clinica, ambulatoriale e training in laboratorio;
- 01/04/2010-29/07/2010 Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della provincia di Pescara: abilitazione all'esercizio della professione medica con n. 4033;
- 01/10/2003-26/03/2010 Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti Pescara: Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia.

### Esperienze lavorative precedenti:

- 01/04/2018-31/12/2018 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento: dirigente medico;

- 10/04/2017-06/02/2018 Medici senza Frontiere Italia: attività in Afghanistan;
- 16/08/2016-31/03/2017 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento: dirigente medico;

**Antonio Mori** nato il 13/06/1967

### **Biologo**

#### Formazione:

- Università di Firenze: attestato di perfezionamento in Medicina Tropicale e Cooperazione Sanitaria;
- 23/04/2015 Università degli Studi di Verona: dottorato di ricerca in Biomedicina traslazionale;
- 31/01/2012 Università degli studi di pavia: master di II livello in Epidemiologia Genetica e Molecolare;
- 25/07/2000 Università degli Studi di Pavia: specializzazione in Genetica Applicata;
- 06/07/1994 Università degli Studi di Pavia: Diploma di Laurea in Scienze Biologiche;

#### Esperienze lavorative precedenti:

- 2018-2013 laboratorio computazionale di Genetica Medica e Molecolare, Università degli Studi di Verona: frequentatore
- 2016-2012 Università degli Studi di Verona: assegnista di ricerca;
- 2011-2012 Università degli Studi di Verona: borsista presso il Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione;
- 2006-2009 Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie: biologo;
- 2004-2005 Università degli Studi di Pavia: biologo;
- 01/11/2002-31/10/2003 Università degli Studi di Pavia: dottorato in patologia e genetica;
- 01/03/1999-29/02/2000 Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico “San Matteo” Pavia: Biologo per un Progetto di Ricerca Finalizzata;
- 01/04/1995-13/04/1996 ULSS 2, Feltre: tirocinio

#### Principali competenze e ambiti di studio:

- Metodiche di biologia molecolare (estrazione acidi nucleici, PCR e Real-time PCR, Gene expression analysis, genomica, trascrittomica inclusi i miRNA, ecc);
- Colture cellulari;
- Datamining per analisi in silico;
- Citoflorimentria.

**Salvatore Scarso**, nato il 31/01/1991

**Biologo**

Formazione:

- 12/2015-11/2019 Università degli Studi di Siena: master in Health Biology;
- 03/2019-09/2019 Leiden University Medical Center (Olanda): Erasmus;
- 09/2011-12/2015 Università degli Studi di Siena: Diploma di Laurea in Scienze Biologiche.

Esperienze lavorative precedenti:

- 11/2017-11/2019 Università degli Studi di Firenze: tirocinante;
- 09/2018 AOU Careggi Firenze: consulente sezione di parassitologia per la VEQ;
- 09/2017-10/2017 AOU Careggi Firenze: specializzando nell'UO di Microbiologia e Virologia;
- 04/2015-06/2015 Università degli Studi di Siena: tirocinante

Principali competenze e ambiti di studio:

- Procedure di laboratorio per l'estrazione di DNA e di metodiche di biologia molecolare (Real-time PCR);

**Silvia Duranti**, nata il 15/07/1987

**Medico specialista in Malattie Infettive**

Formazione:

- 2018 Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB) - Certificato nazionale di Ecografia Clinica -;
- 2016 Stop TB Italia e Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) - Corso di formazione per Medici Italiani Cooperanti sulla TB;
- 2013 Università degli Studi di Verona - Specializzazione in Malattie Tropicali e Infettive;
- 2013 Wolisso Project in collaborazione con Medici con l'Africa (CUAMM) Tirocinio in Medicina Interna;
- 2012 Facoltà di Medicina Università degli Studi di Udine - laurea in Medicina.

Esperienze lavorative precedenti:

- Da 06/2019-02/2020 Ukhyia, Cox's Bazar, Bangladesh, Medici senza Frontiere "*Opening of a new activity for Chronic Hepatitis C treatment in primary health care setting*": medico;

- 06/2019-09/2019 Pibor, South Sudan, Medici senza Frontiere – supporto clinico, gestione epidemia di morbillo, malaria, leishmaniosi umana e HIV/TB: pediatra;
- 07/2018-03/2019 Chiradzulu, Malawi, Medici senza Frontiere – cura di pazienti con HIV, supporto agli uffici di Medici senza Frontiere e allo staff del Ministero della Salute;
- 11/2017-06/2018 Roma, Medici senza Frontiere – consulenza medica e cura di migranti ospiti di centri in collaborazione con il National Health Service, collezione e analisi di dati epidemiologici;
- 01/2016-06/2017 Udine – docenza di lezioni su malattie sessualmente trasmissibili nelle scuole superiori.

### Principali competenze e ambiti di studio:

- Gestione (diagnosi, trattamento e follow-up) di pazienti ricoverati e non con particolare attenzione in: infezioni sessualmente trasmissibili e HIV/AIDS, tubercolosi, infezioni tropicali e legate ai viaggi, infezioni delle ossa e della pelle, consulenze in malattie infettive, uso della chemioterapia antimicrobica;
- Conoscenza base di ecografia addominale e polmonare bedside.

**Silvia Limonta**, nata il 10/11/1987

### **Medico specialista in Malattie Infettive**

#### Formazione:

- 2019 Università degli Studi di Milano – specializzazione in Malattie Infettive
- 2012 Università di Milano Bicocca – laurea in medicina e chirurgia

#### Esperienze lavorative precedenti:

- Da 02/2020-06/2020 Ospedale Luigi Sacco Milano, reparto COVID-19: medico;
- Da 12/2014-12/2019 Ospedale Luigi Sacco Milano, reparto Malattie Infettive: medico specializzando in malattie infettive;
- 09/2018-07/2019 Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Pontchaillou, Rennes, Francia: medico specializzando in malattie infettive;
- 04/2013-02/2014 Istituti Milanesi Martinitt e Stelline e Pio Albergo Trivulzio, Centro Riabilitativo e Geriatrico, Merate: medico.

### Principali competenze e ambiti di studio:

- Esperienza in attività di consulenza in malattie infettive, di ricerca clinica in ambito di infezioni osee, endocarditi, infezioni da *S. aureus*,
- Conoscenze di ecografia toracica e altra ecografia (CUS arti inferiori e vescicale) bedside.

**Francesca Tamarozzi**, nata il 10/11/1987

**Medico microbiologo e virologo**

Formazione:

- 2017 Università degli Studi di Milano – specializzazione in microbiologia e virologia;
- 2012 Liverpool School of Tropical Medicine – PhD in medicina tropicale;
- 2008 Università degli Studi di Pavia – laurea in medicina e chirurgia;
- 2005 Liverpool School of Tropical Medicine – laurea magistrale in biologia e controllo di parassiti e di malattie trasmesse da vettori;
- 2003 Università degli Studi di Parma – laurea in medicina veterinaria

Esperienze lavorative precedenti:

- Da 11/2018-5/2019 Istituto Superiore di Sanità, Roma: partecipazione al progetto “PERITAS” (EU-LAC Health) e “NTDT-ND” (ERANET-LAC);
- Da 09/2018-10/2018 IRCCS Lazzaro Spallanzani (INMI), Roma: PI di un progetto di ricerca finalizzata 2016 “new diagnostic approaches for cystic echinococcosis through antigen discovery and detection of immune responses”;
- Da 08/2017-09/2018 IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR): collaborazione di ricerca;
- Da 05/2018-07/2018 Istituto Nazionale salute, Migrazioni e Povertà (INMP): ecografista nell’ambito del progetto “Strengthening the fight against tropical neglected diseases in the migrant population through medical devices”;
- Da 06/2012-01/2013 Università degli Studi di Pavia, Pavia: collaborazione di ricerca per il progetto “Evaluation of policy measures to control two emerging parasitic diseases (cystic echinococcosis and leishmaniosis) in Veneto region using a One Health approach”;
- Da 06/2012-01/2013 Università degli studi di Pavia, Pavia: collaborazione di ricerca per il progetto “Cystic echinococcosis: relation of cyst stage and response to treatment with strain genotype and cytokine expression in humans”;
- Da 07/2003-08/2006 Clinica Veterinaria Estense, Ferrara: consulenza veterinaria.

Principali competenze e ambiti di studio:

- Esperienza in epidemiologia e controllo dell’echinococcosi cistica e alveolare (collaborazione con l’Organismo Mondiale della Sanità);
- Conoscenze in ambito di parassitologia e microbiologia;
- Gestione di progetti di ricerca in ambito di malattie infettive;
- Conoscenza di ricerca applicata nell’ambito delle malattie tropicali neglette;
- Conoscenze di ecografia clinica in ambito di malattie infettive e tropicali.

**Michela Deiana**, nata il 12/06/1991

**Biologo**

Formazione:

- 2019 Università degli Studi di Verona - PhD in Life and Health Sciences;
- 2015 Università degli Studi di Verona – Master in Bioinformatica e Biotecnologia medica;
- 2013 Università di Sassari – laurea in Tecniche di laboratorio biomedico.

Esperienze lavorative precedenti:

- Da 05/2019-03/2020 Università degli Studi di Verona: postdoc in malattie ossee e istomorfometria in laboratorio;
- Da 10/2018-03/2019 borsa di studio per un progetto di AIRC.
- Da 09/2016-11/2016 Institute of Chemical Technologies, Praga: borsa di studio per il progetto Cooperint.

**Marco Giuseppe Prato**, nato il 21/07/1988

**Biologo**

Formazione:

- 2019 IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR) – corso laboratorio di base per Paesi tropicali;
- 2014 AOU Policlinico “G. Martino” di Messina – corso di formazione teorico-pratico sui prelievi ematici e biologici;
- 2013 Università degli Studi di Catania – abilitazione all’esercizio della professione di biologo;
- 2013 Università degli Studi di Catania – laurea magistrale in biologia sanitaria

Esperienze lavorative precedenti:

- 2017 Università degli Studi di Pisa: specializzando presso la scuola di specializzazione in Microbiologia e Virologia;
- Da 03/2014-11/2017 AOU Careggi di Firenze: biologo in formazione presso il laboratorio di microbiologia;
- Da 05/2016-11/2017 AOU Careggi di Firenze: borsa di studio nell’ambito del progetto di ricerca “Studio e caratterizzazione dei meccanismi di resistenza alla fosfomicina in isolati clinici di *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*”;
- Da 11/2014-05/2016 AOU Careggi di Firenze: borsa di studio nell’ambito del progetto di ricerca “Studio dell’attività antimicrobica di nuovi farmaci nei confronti di microrganismi antibiotico-resistenti”;

- Da 01/2011-06/2011 Centro Medico con Antenna Chirurgica “S. Camille” di Nanoro in Burkina Faso: biologo laboratorista e prelevatore.

Principali competenze e ambiti di studio:

- Competenze nella gestione dei flussi di lavoro all’interno di un laboratorio di microbiologia; conoscenza delle tecniche diagnostiche in ambito batteriologico e dell’utilizzo delle appropriate metodiche diagnostiche;
- Capacità di impiego delle tecniche di arricchimento per preparazione di campioni per la diagnosi parassitologica;
- Competenze riguardo le tecniche di processamento dei campioni ematici e fecali per la lettura microscopica, allestimenti dei test sierologici (ELISA, IFAT, ICT, WB) e conoscenza delle tecniche di biologia molecolare (PCR, rt-PCR, dd-PCR) applicate alla diagnostica parassitologica.

**CV sintetici personale di supporto alla ricerca**

**Silvia Resimini** nata il 23/04/1991

**Data Manager**

Formazione:

- 02/2019-12/2019 Università degli Studi di Verona: Master di II livello in Farmacovigilanza e discipline regolatorie del farmaco;
- 10/2014-10/2016 Università di Parma: Diploma di Laurea magistrale in Biotecnologie mediche, veterinarie e farmaceutiche;
- 10/2010-11/2014 Università degli Studi di Verona: Diploma di Laurea in Biotecnologie;

Esperienze lavorative precedenti:

- 18/06/2018-12/10/2018 Ortonuovo, Verona: Freelance Quality Controller Manager;
- 01/01/2018 IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, UO Gastroenterologia: Freelance Clinical Data Manager;
- 29/11/2017-23/12/2017 Socado Srl Villafranca di Verona (VR): Quality Controller;
- 11/2016-11/2017 Università di Parma, Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie: Microbiologo.

Principali competenze e ambiti di studio:

- Processamento campioni biologici;
- Gestione CRF elettroniche e vendors;
- Gestione procedure e documentazione delle sperimentazioni cliniche

**Laura Zocca** nata il 08/09/1987

**Amministrativo**

Formazione:

- 14/02/2014-12/04/2014 Università degli Studi di Verona: Attestato di frequenza al Corso Universitario di Perfezionamento in Project Management;
- 2007-2012 Università degli Studi di Verona: Diploma di Laurea in Economia e Commercio;

Esperienze lavorative precedenti:

- 22/11/2016-31/08/2018 IRCCS Fatebenefratelli Brescia: Assistant Project Manager ufficio management dell'UO Neuroimmagine ed Epidemiologia Alzheimer;
- 07/01/2014-18/11/2016 AOUI Verona: borsa di studio in trasparenza e prevenzione della corruzione e progetti di ricerca;
- 14/01/2013-12/07/2013 AOUI Verona: tirocinio in Direzione Amministrativa.

Principali competenze e ambiti di studio:

- Conoscenza della normativa sulla prevenzione della corruzione e la trasparenza e delle pubbliche amministrazioni;
- Conoscenza certificata delle metodologie del Project Management;
- Competenze economiche e amministrative in ambito di ricerca.

**Martina Leonardi**, nata il 06/07/1997

**Tecnico di Laboratorio Biomedico**

Formazione:

- 2019 Università degli Studi di Verona - laurea in tecniche di laboratorio biomedico;
- 2019 University of Applied Science, Oulu, Finlandia – erasmus per studio.

Esperienze lavorative precedenti:

- Da 10/2018-10/2019 IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria: tirocinio di tesi di laurea;
- 03/2019 University of Applied Science, Oulu, Finlandia: pratica avanzata in Anatomia Patologica;
- 05/2018 Ospedale Girolamo Fracastoro San Bonifacio, Verona: laboratorio di medicina trasfusionale;
- 01/2018 Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona: laboratorio di microbiologia;

- 12/2017 Ospedale Girolamo Fracastoro San Bonifacio: laboratorio di anatomia patologica;
- Da 05/2017-06/2017 Ospedale San Bortolo Vicenza: laboratorio di analisi chimico-cliniche.

Principali competenze e ambiti di studio:

- gestione del flusso di accettazione, lavorazione e stoccaggio campioni biologici, istologici e citologici, estrazione acidi nucleici, PCR convenzionale, elettroforesi su gel, real-time PCR, sequenziamento Sanger (ABI3500), strumentazione automatizzata di spettrofotometria e potenziometria, citofluorimetro, HPLC, test ELISA, coproculture, test rapidi, lettura microscopica (ottico e fluorescenza), tecniche di semina batterica, MALDI TOF, Vitek, allestimento vetrini e taglio sezioni istologiche al microtomo anche criostatato, colorazioni E&E e speciali, immunistochemica.

**Francesca Pesavento**, nata il 01/09/1997

**Tecnico di Laboratorio Biomedico**

Formazione:

- 2019 seminario applicativo in Piattaforma di citometria a flusso ed analisi cellulare;
- 2016 Università degli Studi di Verona – laurea in Tecniche di laboratorio biomedico.

Esperienze lavorative precedenti:

- 10/2018 Università degli Studi di Verona: tirocinante presso il laboratorio di Immunologia;
- Da 02/2017-06/2018 Università degli Studi di Verona: tirocinante presso i laboratori di analisi, di microbiologia, di anatomia patologica, di citologia e di immunoematologia.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE 2018-2019-2020

2018

<i>Pubblicazione</i>	<i>IF grezzo</i>	<i>IF normal.</i>
Buonfrate D, Gobbi F, Angheben A, Bisoffi Z. <b>Strongyloides stercoralis: the need for accurate information.</b> Lancet. 2018 Jun 9;391(10137):2322-2323. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30864-X. PMID: 29900869.	53,26	0
Marchese V, Beltrame A, Angheben A, Monteiro GB, Giorli G, Perandin F, Buonfrate D, Bisoffi Z. <b>Schistosomiasis in immigrants, refugees and travelers in an Italian referral centre for tropical diseases.</b> Infect Dis Poverty. 2018 Jun 16;7(1):55. doi: 10.1186/s40249-018-0440-5. PMID: 29907162; PMCID: PMC6004084.	2,71	4
Buonfrate D, Bisoffi Z. <b>Is Ivermectin Ineffective for Strongyloidiasis?</b> Clin Infect Dis. 2018 Aug 16;67(5):810-811. doi: 10.1093/cid/ciy177. PMID: 29788131.	9,12	0
Angheben A, Buonfrate D, Zammarchi L, Strohmeyer M, Gobbi F, Degani M, Anselmi M, Marchese V, Bartoloni A, Bisoffi Z. <b>Seroprevalence of Taenia solium antibodies in a cohort of Bolivian immigrants in Italy.</b> Acta Trop. 2018 Sep; 185:107-109. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.05.005. Epub 2018 May 7. PMID: 29746869.	2,51	4
Rodari P, Angheben A, Gennati G, Trezzi L, Bargiggia G, Maino M, Ruggeri M, Rampello S, Soavi L, Rizzi M. <b>Congenital Chagas disease in a non-endemic area: Results from a control programme in Bergamo province, Northern Italy.</b> Travel Med Infect Dis. 2018 Sep-Oct;25:31-34. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.04.011. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29680285.	4,45	6
Zammarchi L, Angheben A, Fantoni T, Chiappini E, Mantella A, Galli L, Marchese V, Zavarise G, Bisoffi Z, Bartoloni A. <b>Screening for neurocysticercosis in internationally adopted children: yield, cost and performance of serological tests, Italy, 2001 to 2016.</b> Euro Surveill. 2018 Oct; 23(40):1700709. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.40.1700709. PMID: 30301492; PMCID: PMC6178589.	7,13	6
Jenkins TP, Formenti F, Castro C, Piubelli C, Perandin F, Buonfrate D, Otranto D, Griffin JL, Krause L, Bisoffi Z, Cantacessi C. <b>A comprehensive analysis of the faecal microbiome and metabolome of Strongyloides stercoralis infected volunteers from a non-endemic area.</b> Sci Rep. 2018 Oct 23;8(1):15651. doi: 10.1038/s41598-018-33937-3. Erratum in: Sci Rep. 2019 Jun 7;9(1):8571. PMID: 30353019; PMCID: PMC6199319.	4,12	6
Rojo-Marcos G, Rubio-Muñoz JM, Angheben A, Jaureguiberry S, García-Bujalance S, Tomasoni LR, Rodríguez-Valero N, Ruiz-	2,85	4,8

<p>Giardín JM, Salas-Coronas J, Cuadros-González J, García-Rodríguez M, Molina-Romero I, López-Vélez R, Gobbi F, Calderón-Moreno M, Martín-Echevarría E, Elía-López M, Llovo-Taboada J; TropNet Plasmodium ovale investigator group. <b>Prospective comparative multi-centre study on imported Plasmodium ovale wallikeri and Plasmodium ovale curtisi infections.</b> Malar J. 2018 Oct 30;17(1):399. doi: 10.1186/s12936-018-2544-6. PMID: 30376868; PMCID: PMC6208040.</p>		
<p>Gobbi F, Bottieau E, Bouchaud O, Buonfrate D, Salvador F, Rojo-Marcos G, Rodari P, Clerinx J, Treviño B, Herrera-Ávila JP, Neumayr A, Calleri G, Angheben A, Rothe C, Zammarchi L, Guerriero M, Bisoffi Z. <b>Comparison of different drug regimens for the treatment of loiasis-A TropNet retrospective study.</b> PLoS Negl Trop Dis. 2018 Nov 1;12(11):e0006917. doi: 10.1371/journal.pntd.0006917. PMID: 30383753; PMCID: PMC6233929.</p>	4,37	6
<p>Beltrame A, Laroche M, Degani M, Perandin F, Bisoffi Z, Raoult D, Parola P. <b>Tick-borne pathogens in removed ticks Veneto, northeastern Italy: A cross-sectional investigation.</b> Travel Med Infect Dis. 2018 Nov-Dec;26:58-61. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.08.008. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30195006.</p>	4,45	6
<p>Staffolani S, Buonfrate D, Angheben A, Gobbi F, Giorli G, Guerriero M, Bisoffi Z, Barchiesi F. <b>Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature.</b> BMC Infect Dis. 2018 Dec 18;18(1):673. doi:10.1186/s12879-018-3476-z. PMID: 30563472; PMCID: PMC6299618.</p>	2,62	4
<p>Tamarozzi F, Buonfrate D, Badona Monteiro G, Richter J, Gobbi FG, Bisoffi Z. <b>Ultrasound and intestinal lesions in Schistosoma mansoni infection: A case-control pilot study outside endemic areas.</b> PLoS One. 2018 Dec 18;13(12):e0209333. doi: 10.1371/journal.pone.0209333. PMID: 30562400; PMCID:PMC6298661.</p>	2,77	6
<p>Beltrame A, Bortesi L, Benini M, Bisoffi Z. <b>A case of chronic strongyloidiasis diagnosed by histopathological study.</b> Int J Infect Dis. 2018 Dec;77:1-2. doi: 10.1016/j.ijid.2018.09.007. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30261269.</p>	3,2	4
<p>Formenti F, Piubelli C, Narra R, Buonfrate D, Pajola B, Lunghi G, Bisoffi Z, Perandin F. <b>Preliminary Comparison of an in-House Real-Time PCR with the Automated BD Max Enteric Parasite Panel for the Detection of Giardia intestinalis.</b> J Parasitol. 2018 Dec;104(6):702-704. doi: 10.1645/17-149. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30138055.</p>	1,39	2
<p>Agbata EN, Morton RL, Bisoffi Z, Bottieau E, Greenaway C, Biggs BA, Montero N, Tran A, Rowbotham N, Arevalo-Rodriguez I, Myran DT, Noori T, Alonso-Coello P, Pottie K, Requena-Méndez A. <b>Effectiveness of Screening and Treatment Approaches for</b></p>	2,15	2,4

<b>Schistosomiasis and Strongyloidiasis in Newly-Arrived Migrants from Endemic Countries in the EU/EEA: A Systematic Review.</b> Int J Environ Res Public Health. 2018 Dec 20;16(1):11. doi: 10.3390/ijerph16010011. PMID: 30577567; PMCID: PMC6339107.		
Gobbi F, Fischer MS, Ragusa A, Buonfrate D. <b>Strongyloides stercoralis infection in a migrant on dialysis.</b> J Travel Med. 2018;25(1):10.1093/jtm/tay143. doi:10.1093/jtm/tay143	1,80	4
<b>Totale IF grezzo</b>	<b>108,9</b>	
<b>Totale IF normalizzato (criteri Ministero della Salute 2018)</b>		<b>65,2</b>

**2019**

<i>Pubblicazione</i>	<i>IF grezzo</i>	<i>IF normal.</i>
Piubelli C, Soleymanpoor H, Giorli G, Formenti F, Buonfrate D, Bisoffi Z, Perandin F. <b>Blastocystis prevalence and subtypes in autochthonous and immigrant patients in a referral centre for parasitic infections in Italy.</b> PLoS One. 2019 Jan 7;14(1):e0210171. doi: 10.1371/journal.pone.0210171. PMID: 30615638; PMCID: PMC6322732.	2,78	4
Guevara Á, Vicuña Y, Costales D, Vivero S, Anselmi M, Bisoffi Z, Formenti F. <b>Use of Real-Time Polymerase Chain Reaction to Differentiate between Pathogenic Entamoeba histolytica and the Nonpathogenic Entamoeba dispar in Ecuador.</b> Am J Trop Med Hyg. 2019 Jan;100(1):81-82. doi: 10.4269/ajtmh.17-1022.PMID: 30398142; PMCID: PMC6335901.	2,32	4
De Vita MV, Scolfaro C, Santini B, Lezo A, Gobbi F, Buonfrate D, Kimani-Murage EW, Macharia T, Wanjohi M, Rovarini JM, Morino G. <b>Malnutrition, morbidity and infection in the informal settlements of Nairobi, Kenya: an epidemiological study.</b> Ital J Pediatr. 2019 Jan 14;45(1):12. doi: 10.1186/s13052-019-0607-0. PMID: 30642368; PMCID: PMC6332593.	1,73	3,2
Lapa D, Beltrame A, Arzese A, et al. <b>Orthopoxvirus Seroprevalence in Cats and Veterinary Personnel in North-Eastern Italy in 2011.</b> Viruses. 2019;11(2):101. Published 2019 Jan 25. doi:10.3390/v11020101	3,81	2,4
Mangano VD, Perandin F, Tiberti N, Guerriero M, Migliaccio F, Prato M, Bargagna L, Tais S, Degani M, Verra F, Bisoffi Z, Bruschi F. <b>Risk of transfusion-transmitted malaria: evaluation of commercial ELISA kits for the detection of anti-Plasmodium antibodies in candidate blood donors.</b> Malar J. 2019 Jan 22;18(1):17. doi: 10.1186/s12936-019-2650-0. PMID: 30670018; PMCID: PMC6341736.	2,80	6
Zammarchi L, Gobbi F, Angheben A, Spinicci M, Buonfrate D, Calleri G, De Paola M, Bevilacqua N, Carrara S, Attard L, Vanino	4,16	6

E, Gulletta M, Festa E, Iacovazzi T, Grimaldi A, Sepe A, Salomone Megna A, Gaiera G, Castagna A, Parodi P, Albonico M, Bisoffi Z, Castelli F, Olliaro P, Bartoloni A. <b>Schistosomiasis, strongyloidiasis and Chagas disease: the leading imported neglected tropical diseases in Italy.</b> J Travel Med. 2020 Feb 3;27(1):taz100. doi: 10.1093/jtm/taz100. PMID: 31840757.		
Tamarozzi F, Gobbi F. <b>Urinary bladder lesions in a migrant from Africa.</b> J Travel Med. 2019 Feb 1;26(2):taz006. doi: 10.1093/jtm/taz006. PMID: 30753564.	4,16	3
Iatta R, Buonfrate D, Paradies P, Cavalera MA, Capogna A, Iarussi F, Šlapeta J, Giorli G, Trerotoli P, Bisoffi Z, Otranto D. <b>Occurrence, diagnosis and follow-up of canine strongyloidosis in naturally infected shelter dogs.</b> Parasitology. 2019 Feb;146(2):246-252. doi: 10.1017/S0031182018001312. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30058514.	2,46	3,2
Formenti F, La Marca G, Perandin F, Pajola B, Romano M, Santucci B, Silva R, Giorli G, Bisoffi Z, Buonfrate D. <b>A diagnostic study comparing conventional and real-time PCR for Strongyloides stercoralis on urine and on faecal samples.</b> Acta Trop. 2019 Feb;190:284-287. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.12.001. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30521805.	2,63	6
Asundi A, Beliavsky A, Liu XJ, Akaberi A, Schwarzer G, Bisoffi Z, Requena-Méndez A, Shrier I, Greenaway C. <b>Prevalence of strongyloidiasis and schistosomiasis among migrants: a systematic review and meta-analysis.</b> Lancet Glob Health. 2019 Feb;7(2):e236-e248. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30490-X. Erratum in: Lancet Glob Health. 2019 Apr;7(4):e419. PMID: 30683241.	15,87	9,524
Paradies P, Buonfrate D, Iatta R, Iarussi F, Giorli G, Palmieri VO, Sasanelli M, Perandin F, Šlapeta J, Capogna A, Otranto D, Bisoffi Z. <b>Efficacy of ivermectin to control Strongyloides stercoralis infection in sheltered dogs.</b> Acta Trop. 2019 Feb;190:204-209. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.11.014. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30465740.	2,63	6
Pomari E, Perandin F, La Marca G, Bisoffi Z. <b>Improved detection of DNA Schistosoma haematobium from eggs extracted by bead beating in urine.</b> Parasitol Res. 2019 Feb;118(2):683-686. doi: 10.1007/s00436-018-6137-7. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30417247; PMCID: PMC6349810.	2,07	4
Calleri G, Angheben A, Albonico M. <b>Neglected tropical diseases in Europe: rare diseases and orphan drugs?</b> Infection. 2019 Feb;47(1):3-5. doi: 10.1007/s15010-018-1241-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30390200.	2,93	0
Beltrame A, Ragusa A, Perandin F, Formenti F, Fenollar F, Edouard S, Laroche M, Zavarise G, Doro F, Giorli G, Raoult D, Bisoffi Z.	2,75	4

<p><b>Tropheryma whipplei intestinal colonization in Italian and migrant population: a retrospective observational study.</b> Future Microbiol. 2019 Mar;14:283-292. doi: 10.2217/fmb-2018-0347. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30855186.</p>		
<p>Cattaneo L, Manciuilli T, Cretu CM, Giordani MT, Angheben A, Bartoloni A, Zammarchi L, Bartalesi F, Richter J, Chiodini P, Godbole G, Junghanss T, Stojkovic M, Sammarchi L, Dore R, Vercelli A, Benazzo F, Cuzzocrea F, Tamarozzi F, Brunetti E. <b>Cystic Echinococcosis of the Bone: A European Multicenter Study.</b> Am J Trop Med Hyg. 2019 Mar;100(3):617-621. doi: 10.4269/ajtmh.18-0758. PMID: 30693857; PMCID: PMC6402919.</p>	2,32	2
<p>Gobbi F, Tamarozzi F, Buonfrate D, Rodari P, Tais S, Bisoffi Z. <b>Laboratory Parameters after Treatment for Loa loa and Mansonella perstans: The Experience of a Single Referral Center for Tropical Diseases in a Non- Endemic Area.</b> Am J Trop Med Hyg. 2019 Apr;100(4):914-920. doi: 10.4269/ajtmh.18-0693. PMID: 30693861; PMCID: PMC6447121.</p>	2,32	4
<p>Rodari P, Marocco S, Buonfrate D, Beltrame A, Piubelli C, Orza P, Fittipaldo VA, Bisoffi Z. <b>Prosthetic joint infection due to Mycobacterium xenopi: a review of the literature with a new case report.</b> Infection. 2020 Apr;48(2):165-171. doi: 10.1007/s15010-019-01318-1. Epub 2019 May 16. PMID: 31098926.</p>	2,93	4
<p>Cappella ED, Piscaglia AC, Cadioli A, Manoni S, Silva R, Buonfrate D. <b>Strongyloides stercoralis infection in San Marino Republic: first epidemiological data from an observational study.</b> Epidemiol Infect. 2019;147:e211. doi:10.1017/S0950268819000980</p>	2,05	4
<p>Gobbi F, Buonfrate D, Angheben A, Bisoffi Z. <b>Restaging Pulmonary Schistosomiasis.</b> Am J Trop Med Hyg. 2019 May;100(5):1049-1051. doi: 10.4269/ajtmh.18-0576. PMID: 30810105; PMCID: PMC6493939.</p>	2,32	4
<p>Angheben A, Buonfrate D, Cruciani M, Jackson Y, Alonso-Padilla J, Gascon J, Gobbi F, Giorli G, Anselmi M, Bisoffi Z. <b>Rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of chronic Chagas disease in at-risk populations: A systematic review and meta-analysis.</b> PLoS Negl Trop Dis. 2019 May 31;13(5):e0007271. doi: 10.1371/journal.pntd.0007271. PMID: 31150377; PMCID: PMC6561601.</p>	4,49	6
<p>Tilli M, Gobbi F, Rinaldi F, Testa J, Caligaris S, Magro P, Buonfrate D, Degani M, Minervini A, Carini M, Tuccio A, Sforza S, Gulletta M, Castelli F, Agostini S, Parretti F, Richter J, Olliaro P, Bisoffi Z, Bartoloni A, Zammarchi L. <b>The diagnosis and treatment of urogenital schistosomiasis in Italy in a retrospective cohort of immigrants from Sub-Saharan Africa.</b> Infection. 2019 Jun;47(3):447-459. doi: 10.1007/s15010-019-</p>	2,93	4

01270-0. Epub 2019 Jan 21. Erratum in: Infection. 2019 Mar 4;: PMID: 30666616.		
Tamarozzi F, Martello E, Giorli G, Fittipaldo A, Staffolani S, Montresor A, Bisoffi Z, Buonfrate D. <b>Morbidity Associated with Chronic Strongyloides stercoralis Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis.</b> Am J Trop Med Hyg. 2019 Jun;100(6):1305-1311. doi: 10.4269/ajtmh.18-0895. PMID: 30963990; PMCID: PMC6553888.	2,32	4
Tozan Y, Headley TY, Sewe MO, Schwartz E, Shemesh T, Cramer JP, Eberhardt KA, Ramharter M, Harrison N, Leder K, Angheben A, Hatz C, Neumayr A, Chen LH, De Pijper CA, Grobusch MP, Wilder-Smith A. <b>A Prospective Study on the Impact and Out-of-Pocket Costs of Dengue Illness in International Travelers.</b> Am J Trop Med Hyg. 2019 Jun;100(6):1525-1533. doi: 10.4269/ajtmh.18-0780. PMID: 30994088; PMCID: PMC6553920.	2,32	2,4
Intra J, Sarto C, Besana S, Tiberti N, Brambilla P. <b>The importance of considering the neglected intestinal protozoan parasite Dientamoeba fragilis.</b> J Med Microbiol. 2019 Jun;68(6):890-892. doi: 10.1099/jmm.0.000983. Epub 2019 May 3. PMID: 31050625.	1,93	1,2
Gobbi F, Buonfrate D, Tamarozzi F, Degani M, Angheben A, Bisoffi Z. <b>Efficacy of High-Dose Albendazole with Ivermectin for Treating Imported Loiasis, Italy.</b> Emerg Infect Dis. 2019 Aug;25(8):1574-1576. doi: 10.3201/eid2508.190011. PMID: 31310225; PMCID: PMC6649345.	7,19	6
Valbusa F, Angheben A, Mantovani A, Zerbato V, Chiampan A, Bonapace S, Rodari P, Agnoletti D, Arcaro G, Fava C, Bisoffi Z, Targher G. <b>Increased aortic stiffness in adults with chronic indeterminate Chagas disease.</b> PLoS One. 2019 Aug 2;14(8):e0220689. doi: 10.1371/journal.pone.0220689. PMID: 31374101; PMCID: PMC6677385.	2,78	4
Marchese V, Beltrame A, Angheben A, Marocco S, Gaeta GB, Bisoffi Z. <b>The impact of schistosomiasis co-infection in the presentation of viral hepatitis B in migrants: An observational study in non-endemic area.</b> Travel Med Infect Dis. 2019 Aug 23:101467. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.101467. Epub ahead of print. PMID: 31449881.	4,87	6
Anselmi M, Guevara A, Vicuña Y, Vivero S, Prandi R, Caicedo C, Marquez M, Bisoffi Z, Buonfrate D. <b>Community Epidemiology Approach to Parasitic Infection Screening in a Remote Community in Ecuador.</b> Am J Trop Med Hyg. 2019 Sep;101(3):650-653. doi: 10.4269/ajtmh.19-0187. PMID: 31333160; PMCID: PMC6726952.	2,32	4
Barratt JLN, Lane M, Talundzic E, Richins T, Robertson G, Formenti F, Pritt B, Verocai G, Nascimento de Souza J, Mato Soares N, Traub R, Buonfrate D, Bradbury RS. <b>A global</b>	4,49	4,8

<p><b>genotyping survey of Strongyloides stercoralis and Strongyloides fuelleborni using deep amplicon sequencing.</b> PLoS Negl Trop Dis. 2019 Sep 16;13(9):e0007609. doi: 10.1371/journal.pntd.0007609. PMID: 31525192; PMCID: PMC6762204.</p>		
<p>Angelo KM, Libman M, Gautret P, Barnett E, Grobusch MP, Hagmann SHF, Gobbi F, Schwartz E, van Genderen PJJ, Asgeirsson H, Hamer DH; GeoSentinel Surveillance Network. <b>The rise in travel-associated measles infections-GeoSentinel, 2015-2019.</b> J Travel Med. 2019 Sep 2;26(6):taz046. doi: 10.1093/jtm/taz046. PMID: 31218359; PMCID: PMC6816286.</p>	4,16	3
<p>Vellere I, Mangano VD, Cagno MC, et al. <b>Imported human Schistosoma japonicum: A report on two cases in Filipino migrants present in Italy and a systematic review of literature</b> [published online ahead of print, 2019 Sep 24]. Travel Med Infect Dis. 2019;101496. doi:10.1016/j.tmaid.2019.101496</p>	4,87	3,6
<p>Carrier Y, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, Segovia M, Wagner N, Albajar Vinas P. <b>Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women.</b> PLoS Negl Trop Dis. 2019 Oct 24;13(10):e0007694. doi: 10.1371/journal.pntd.0007694. PMID: 31647811; PMCID: PMC6812740.</p>	4,49	3,6
<p>Rodari P, Buonfrate D, Pomari E, Lunardi G, Bon I, Bisoffi Z, Angheben A. <b>Ivermectin concentration in breastmilk of a woman with Strongyloides stercoralis and human T-lymphotropic virus-I co-infection.</b> Acta Trop. 2020 Feb; 202:105249. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105249. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678122.</p>	2,63	6
<p>Cucchetto G, Buonfrate D, Marchese V, Rodari P, Ferrari A, Zanotti P, Bottieau E, Silva R, Bisoffi Z, Gobbi F. <b>High-dose or multi-day praziquantel for imported schistosomiasis? A systematic review.</b> J Travel Med. 2019 Oct 14;26(7):taz050. doi: 10.1093/jtm/taz050. PMID: 31309979.</p>	4,16	6
<p>Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, Maruri BT, Rodari P, Castelli F, Zammarchi L, Bianchi L, Gobbi F, Cabezas-Fernández T, Requena-Mendez A, Godbole G, Silva R, Romero M, Chiodini PL, Bisoffi Z. <b>Multiple-dose versus single-dose ivermectin for Strongyloides stercoralis infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial.</b> Lancet Infect Dis. 2019 Nov;19(11):1181-1190. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30289-0. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31558376.</p>	27,52	22,013
<p>Gori S, Inno A, Belluomini L, Bocus P, Bisoffi Z, Russo A, Arcaro G. <b>Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates</b></p>	5,01	3,6

<p><b>activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy.</b> Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Nov;143:139-147. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.09.003. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31634731.</p>		
<p>Bonnet J, Vignoles P, Tiberti N, Gedeão V, Hainard A, Turck N, Josenando T, Ndung'u JM, Sanchez JC, Courtioux B, Bisser S. <b>Neopterin and CXCL-13 in Diagnosis and Follow-Up of Trypanosoma brucei gambiense Sleeping Sickness: Lessons from the Field in Angola.</b> Biomed Res Int. 2019 Nov 23;2019:6070176. doi: 10.1155/2019/6070176. PMID: 31886231; PMCID: PMC6914994.</p>	2,20	1,2
<p>Dozio V, Lejon V, Mumba Ngoyi D, Büscher P, Sanchez JC, Tiberti N. <b>Cerebrospinal Fluid-Derived Microvesicles From Sleeping Sickness Patients Alter Protein Expression in Human Astrocytes.</b> Front Cell Infect Microbiol. 2019 Nov 20;9:391. doi: 10.3389/fcimb.2019.00391. PMID: 31824868; PMCID: PMC6879452.</p>	3,52	4
<p>Pomari E, Piubelli C, Perandin F, Bisoffi Z. <b>Digital PCR: a new technology for diagnosis of parasitic infections.</b> Clin Microbiol Infect. 2019 Dec;25(12):1510-1516. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.009. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31226445.</p>	6,43	6
<p>Babu Rajendran N, Mutters NT, Marasca G, Conti M, Sifakis F, Vuong C, Voss A, Baño JR, Tacconelli E; COMBACTE-MAGNET-EPI-Net Consortium. <b>Mandatory surveillance and outbreaks reporting of the WHO priority pathogens for research &amp; discovery of new antibiotics in European countries.</b> Clin Microbiol Infect. 2019 Dec 5:S1198-743X(19)30620-2. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.020. Epub ahead of print. PMID: 31812771.</p>	6,43	3
<p>Guevara AG, Anselmi M, Bisoffi Z, et al. <b>Mapping the Prevalence of Strongyloides stercoralis Infection in Ecuador: A Serosurvey.</b> Am J Trop Med Hyg. 2020;102(2):346-349. doi:10.4269/ajtmh.19-0565</p>	2,32	4
<p>Riccardi N, Monticelli J, Antonello RM, Luzzati R, Gabrielli M, Ferrarese M, Codecasa L, Di Bella S, Giacobbe DR. <b>Mycobacterium chimaera infections: An update.</b> J Infect Chemother. 2020 Mar;26(3):199-205. doi:10.1016/j.jiac.2019.11.004. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31843377.</p>	1,54	0,5
<p>Calleri G, Gobbi FG, Rossanese A, Napoletano G, Odolini S, Romi R, Tomasoni LR. <b>Updated guidelines for malaria prophylaxis in travellers from Italy.</b> Travel Med Infect Dis. 2020 Jan-Feb;33:101544. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.101544. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31830595.</p>	4,87	0
	<b>Totale IF grezzo</b>	<b>180,83</b>
	<b>Totale IF normalizzato (criteri Ministero della Salute 2019)</b>	<b>188,24</b>

2020 (agg. fine giugno)

<i>Pubblicazione</i>	<i>IF grezzo</i>	<i>IF normal.</i>
Díaz-Menéndez M, Esteban ET, Ujiie M, Calleri G, Rothe C, Malvy D, Nicastrì E, Bissinger AL, Grandadam M, Alpern JD, Gobbi F, Schlagenhauf P, Duvignaud A, Javelle E, Nakamoto T, Antinori S, Hamer DH. <b>Travel-associated chikungunya acquired in Myanmar in 2019.</b> Euro Surveill. 2020 Jan;25(1):1900721. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.1.1900721. PMID: 31937394; PMCID: PMC6961262.	6,45	3
Buonfrate D, Tamarozzi F, Gobbi F. <b>Imported chronic schistosomiasis: screening and management issues.</b> J Travel Med. 2020 Feb 3;27(1):taaa005. doi: 10.1093/jtm/taaa005. PMID: 31967311.	7,09	6
Zammarchi L, Tilli M, Botta A, Buonfrate D, Bartoloni A, Boccalini S. <b>Strategies for management of strongyloidiasis in migrants from Sub-Saharan Africa recently arrived in Italy: A cost-effectiveness analysis.</b> Travel Med Infect Dis. 2020 Jan 23:101561. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101561. Epub ahead of print. PMID: 31982632.	4,59	3,6
Staffolani S, Riccardi N, Farina C, Lo Cascio G, Gulletta M, Gobbi F, Rodari P, Ursini T, Bertoli G, Ronzoni N, Bisoffi Z, Angheben A. <b>Acute histoplasmosis in travelers: a retrospective study in an Italian referral center for tropical diseases.</b> Pathog Glob Health. 2020 Feb;114(1):40-45. doi: 10.1080/20477724.2020.1716517. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959091; PMCID: PMC7144294.	2,42	4
Petruccioli E, Chiacchio T, Navarra A, Vanini V, Cuzzi G, Cimaglia C, Codecasa LR, Pinnetti C, Riccardi N, Palmieri F, Antinori A, Goletti D. <b>Effect of HIV-infection on QuantiFERON-plus accuracy in patients with active tuberculosis and latent infection.</b> J Infect. 2020 May;80(5):536-546. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.009. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32097688.	4,84	3,6
Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, Gardon J, Boussinesq M, Muñoz J, Krolewiecki A. <b>Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis.</b> J Antimicrob Chemother. 2020 Apr 1;75(4):827-834. doi: 10.1093/jac/dkz524. PMID: 31960060.	5,44	3,6
Del Puente F, Berruti M, Riccardi N, di Biagio A. <b>Comment on: Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL</b>	5,44	0

<b>study.</b> J Antimicrob Chemother. 2020 Apr 14;dkaa120. doi: 10.1093/jac/dkaa120. Epub ahead of print. PMID: 32285104.		
Ursini T, Moro L, Requena-Méndez A, Bertoli G, Buonfrate D. <b>A review of outbreaks of cryptosporidiosis due to unpasteurized milk.</b> Infection. 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s15010-020-01426-3. Epub ahead of print. PMID: 32297163.	3,04	4
Alonso-Padilla J, Abril M, Alarcón de Noya B, Almeida IC, Angheben A, Araujo Jorge T, Chatelain E, Esteva M, Gascón J, Grijalva MJ, Guhl F, Hasslocher-Moreno AM, López MC, Luquetti A, Noya O, Pinazo MJ, Ramsey JM, Ribeiro I, Ruiz AM, Schijman AG, Sosa-Estani S, Thomas MC, Torrico F, Zrein M, Picado A. <b>Target product profile for a test for the early assessment of treatment efficacy in Chagas disease patients: An expert consensus.</b> PLoS Negl Trop Dis. 2020 Apr 23;14(4):e0008035. doi: 10.1371/journal.pntd.0008035. PMID: 32324735; PMCID: PMC7179829.	3,89	3,6
Gobbi F, Buonfrate D, Boussinesq M, Chesnais CB, Pion SD, Silva R, Moro L, Rodari P, Tamarozzi F, Biamonte M, Bisoffi Z. <b>Performance of two serodiagnostic tests for loiasis in a Non-Endemic area.</b> PLoS Negl Trop Dis. 2020 May 26;14(5):e0008187. doi: 10.1371/journal.pntd.0008187. PMID: 32453734.	3,89	6
Mantica G, Riccardi N, Terrone C, Gratarola A. <b>Non-COVID-19 visits to emergency departments during the pandemic: the impact of fear.</b> Public Health. 2020;183:40-41. doi:10.1016/j.puhe.2020.04.046	1,77	0
Balestrino A, Fiaschi P, Melloni I, Riccardi N, Prior A, Zona G. <b>In Reply: The Coronavirus Disease 2019 Global Pandemic: A Neurosurgical Treatment Algorithm.</b> Neurosurgery. 2020 May 7;nyaa177. doi: 10.1093/neuros/nyaa177. Epub ahead of print. PMID: 32379322; PMCID: PMC7239132.	4,85	0
Del Puente F, Riccardi N, Taramasso L, Sarteschi G, Pincino R, Di Biagio A. <b>Migrants and imported disease: Trends of admission in an Italian infectious disease ward during the migration crisis of 2015-2017.</b> BMC Public Health. 2020 May 20;20(1):738. doi: 10.1186/s12889-020-08886-0. PMID: 32434483; PMCID: PMC7238611.	2,52	2,4
Leonardi M, La Marca G, Pajola B, Perandin F, Ligozzi M, Pomari E. <b>Assessment of real-time PCR for Helicobacter pylori DNA detection in stool with co-infection of intestinal parasites: a comparative study of DNA extraction methods.</b> BMC Microbiol. 2020 May 24;20(1):131. doi: 10.1186/s12866-020-01824-5. PMID: 32448186; PMCID: PMC7247253.	2,99	4
Wikman-Jorgensen PE, Llenas-Garcia J, Shedrawy J, Gascon J, Muñoz J, Bisoffi Z, Requena-Mendez A. <b>Cost-effectiveness of different strategies for screening and treatment of</b>	4,28	3,6

<b>Strongyloides stercoralis in migrants from endemic countries to the European Union.</b> BMJ Glob Health. 2020 May;5(5):e002321. doi: 10.1136/bmjgh-2020-002321. PMID: 32461226; PMCID: PMC7254101.		
Lingscheid T, Kurth F, Stegemann MS, Clerinx J, Calleri G, Rothe C, Angheben A, Gobbi F, Bisoffi Z, Hamer DH, Libman M, Hatz C, Zoller T. <b>Outpatient treatment of imported uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: results from a survey among TropNet and GeoSentinel experts for tropical medicine.</b> J Travel Med. 2020 May 22:taaa082. doi: 10.1093/jtm/taaa082. Epub ahead of print. PMID: 32442249.	7,09	4,8
Gobbi F, Buonfrate D, Riccardi N, Moro L, Angheben A. <b>An outbreak of blister beetle dermatitis in travellers.</b> J Travel Med. 2020 May 28:taaa079. doi: 10.1093/jtm/taaa079. Epub ahead of print. PMID: 32479609.	7,09	6
Riccardi N, Giacomelli A, Canetti D, et al. <b>Clofazimine: an old drug for never-ending diseases.</b> Future Microbiol. 2020;15:557-566. doi:10.2217/fmb-2019-0231	2,91	4
Canali M, Aragrande M, Angheben A, Capelli G, Drigo M, Gobbi F, Tamarozzi F, Cassini R. <b>Epidemiologic-economic models and the One Health paradigm: echinococcosis and leishmaniasis, case studies in Veneto region, Northeastern Italy.</b> One Health. 2019 Nov 27;9:100115. doi: 10.1016/j.onehlt.2019.100115. PMID: 32021898; PMCID: PMC6995255.	4,69	4,8
Ottino L, Buonfrate D, Paradies P, et al. <b>Autochthonous Human and Canine Strongyloides stercoralis Infection in Europe: Report of a Human Case in An Italian Teen and Systematic Review of the Literature.</b> Pathogens. 2020;9(6):E439. Published 2020 Jun 3. doi:10.3390/pathogens9060439	3,02	3,2
Gobbi F, Tamarozzi F, Buonfrate D, et al. <b>New Insights on Acute and Chronic Schistosomiasis: Do We Need a Redefinition?</b> [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. Trends Parasitol. 2020;S1471-4922(20)30140-9. doi:10.1016/j.pt.2020.05.009	6,92	6
Olivari L, Riccardi N, Rodari P, Angheben A, Artioli P, Salgarello M. <b>COVID-19 pneumonia: increased choline uptake with 18F-choline PET/CT.</b> Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Jun 4:1-2. doi: 10.1007/s00259-020-04870-3. Epub ahead of print. PMID: 32500168; PMCID: PMC7272208.	7,08	6
Campolmi I, Angheben A, Aliani FB, Spinicci M, Bartoloni A, Zammarchi L. <b>Chagas disease in Italy: updated estimates</b> [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. Intern Emerg Med. 2020;10.1007/s11739-020-02387-z. doi:10.1007/s11739-020-02387-z	2,32	0

Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, et al. <b>The Global Prevalence of Strongyloides stercoralis Infection.</b> Pathogens. 2020;9(6):E468. Published 2020 Jun 13. doi:10.3390/pathogens9060468	3,02	4
Pomari E, Silva R, Moro L, et al. <b>Droplet Digital PCR for the Detection of Plasmodium falciparum DNA in Whole Blood and Serum: A Comparative Analysis with Other Molecular Methods.</b> Pathogens. 2020;9(6):E478. Published 2020 Jun 17. doi:10.3390/pathogens9060478	3,02	4
Ursini T, Di Giacomo R, Caldrea S, et al. <b>Neurocysticercosis-related seizures in the post-partum period: two cases and a review of the literature</b> [published online ahead of print, 2020 Jun 19]. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30240-1. doi:10.1016/S1473-3099(20)30240-1	24,45	24,45
Intra J, Sarto C, Beck E, Tiberti N, Leoni V, Brambilla P. <b>Bacterial and fungal colonization of the respiratory tract in COVID-19 patients should not be neglected</b> [published online ahead of print, 2020 Jun 25]. Am J Infect Control. 2020;S0196-6553(20)30566-6. doi:10.1016/j.ajic.2020.06.185	2,29	0
Bisoffi Z, Bertoldi M, Silva R, et al. <b>Dynamics of anti-malarial antibodies in non-immune patients during and after a first and unique Plasmodium falciparum malaria episode.</b> Malar J. 2020;19(1):228. Published 2020 Jun 26. doi:10.1186/s12936-020-03300-x	2,63	6
Dudouet P, Gautret P, Larsen CS, et al. <b>Chikungunya resurgence in the Maldives and risk for importation via tourists to Europe in 2019-2020: A GeoSentinel case series</b> [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. Travel Med Infect Dis. 2020;36:101814. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101814	4,59	3
<b>Totale IF grezzo</b>	<b>144,62</b>	
<b>Totale IF normalizzato calcolato parzialmente (criteri Ministero della Salute 2019)</b>		<b>123,65</b>



Si riporta la più significativa delle recenti pubblicazioni del gruppo di lavoro.

# THE LANCET

## Infectious Diseases

# Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial



Dora Buonfrate, Joaquin Salas-Coronas, José Muñoz, Begoña Treviño Maruri, Paola Rodari, Francesco Castelli, Lorenzo Zammarchi, Leïla Blanchi, Federico Gobbi, Teresa Cabezas-Fernández, Ana Requena-Mendez, Gauri Godbole, Ronaldo Silva, Marilena Romero, Peter L Chiodini, Zeno Bissoffi

## Summary

**Background** *Strongyloides stercoralis* infection is a neglected condition that places people who are immunocompromised at risk of hyperinfection and death. Ivermectin is the drug of choice for the treatment of *S stercoralis* infection, but there is no definitive evidence on the optimal dose. This trial aimed to assess whether multiple doses of ivermectin were superior to a single dose for the treatment of non-disseminated strongyloidiasis.

**Methods** Our study was designed as a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. Participants were enrolled in four centres in Italy, three in Spain, and two in the UK, and recruiting sites were predominantly hospitals. Eligible patients were older than 5 years, weighed more than 15 kg, were residents in an area not endemic for *S stercoralis*, and either were positive for *S stercoralis* in faecal tests and on serology (any titre) or had a positive serological test with high titres, irrespective of the result of faecal tests. Patients were randomly assigned (1:1) using a computer-generated, blinded allocation sequence (with randomly mixed block sizes of six, eight, and ten participants) to receive either one dose of ivermectin 200 µg/kg or four doses of ivermectin 200 µg/kg (given on days 1, 2, 15, and 16). The primary endpoint was the proportion of participants with clearance of *S stercoralis* infection at 12 months, which was assessed in all randomly assigned participants who were not lost to follow-up (modified full-analysis set) and in participants in the modified full-analysis set who did not deviate from the assigned treatment regimen (per-protocol set). All participants were included in the safety analysis. The trial was registered with ClinicalTrials.gov, NCT01570504, and is now closed for recruitment.

**Findings** Of the 351 patients assessed for eligibility, 309 recruited between March 26, 2013, and May 3, 2017, were randomly assigned to one dose (n=155) or four doses (n=154) of ivermectin. At 12 months in the modified full-analysis set, 86% (95% CI 79 to 91; 102 of 118 participants) had responded to treatment in the single-dose group compared with 85% (77 to 90; 96 of 113 participants) in the four-dose group (risk difference 1.48%, 95% CI -7.55 to 10.52; p=0.75); similar results were observed in the per-protocol set. Adverse events were generally of mild intensity and more frequent in the multiple-dose than in the single-dose group. The trial was terminated early due to futility.

**Interpretation** Multiple doses of ivermectin did not show higher efficacy and was tolerated less than a single dose. A single dose should therefore be preferred for the treatment of non-disseminated strongyloidiasis.

**Funding** There was no funding source for this study.

**Copyright** © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

*Strongyloides stercoralis* is a soil-transmitted helminth with a wide geographical distribution, primarily in tropical and subtropical regions.<sup>1</sup> Previous estimates of prevalence (30–100 million cases) have been questioned, and the real prevalence is probably much higher.<sup>2,3</sup> Unlike other soil-transmitted helminths, *S stercoralis* larvae, generated inside the bowel by parthenogenetic female worms, can reinfect the host (the autoinfection cycle), leading to chronic infection. Acute infection is rarely reported in people who travel to endemic regions, and the index of suspicion for acute infection is usually low

because clinical manifestations (mostly fever, cough, and urticaria) are also commonly observed in other infections.<sup>4</sup> Therefore, misdiagnosis is possible. Most individuals who are chronically infected are asymptomatic or have non-specific symptoms affecting mostly the gastrointestinal tract, lungs, and skin.<sup>1</sup> However, strongyloidiasis can transform into a disseminated, life-threatening disease in cases of immunosuppression due to underlying conditions or medical treatment.<sup>3,5</sup>

There is no internationally agreed gold standard for laboratory diagnosis. Stool microscopy has low sensitivity because of the irregular and often low larval output

Lancet Infect Dis 2019; 19: 1181–90

Published Online  
September 23, 2019  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30289-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30289-0)

See Comment page 1150

Department of Infectious Tropical Diseases and Microbiology, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar, Verona, Italy (D Buonfrate MD, P Rodari MD, F Gobbi PhD, R Silva PhD, Z Bissoffi PhD); Unidad de Medicina Tropical, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, Spain (J Salas-Coronas MD, T Cabezas-Fernández MD); Barcelona Institute for Global Health, ISGlobal-CRESIB, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain (J Muñoz PhD, A Requena-Mendez PhD); Unitat de Medicina Tropical/Vall d'Hebron-Drassanes, Programa de Salut Internacional de FICS (PROSICS), Barcelona, Spain (B T Maruri MD); Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Brescia and ASST Spedali Civili General Hospital, Brescia, Italy (Prof F Castelli MD); Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, Florence, Italy (L Zammarchi MD); SOD Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy (L Zammarchi); Department of Health Sciences, University of Florence, Anna Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy (L Bianchi MD); Department of Medical and Oral Sciences and Biotechnologies, Università degli Studi "G d'Agnone" di Chieti, Italy (M Romero PhD); Hospital for Tropical Diseases, University College London Hospitals NHS Foundation Trust London, UK (Prof P L Chiodini PhD)

G Godbole (FRCPath), London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK (Prof P L Chiodini); and Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, Verona, Italy (Z Bisioff)

Correspondence to: Dr Dora Buonfrate, Department of Infectious Tropical Diseases and Microbiology, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar, Verona 37024, Italy [dora.buonfrate@sacrocuore.it](mailto:dora.buonfrate@sacrocuore.it)

**Research In context**

**Evidence before this study**

A Cochrane meta-analysis published in 2016 reviewed seven randomised controlled trials (RCTs) comparing ivermectin with either albendazole (in four trials) or thiabendazole (in three trials) for the treatment of strongyloidiasis and concluded that ivermectin should be the drug of choice for the treatment of chronic strongyloidiasis. However, the meta-analysis showed that there was no conclusive evidence on the different dose schedules of ivermectin. In particular, two trials compared one-dose versus two-dose regimens and found no difference. All but one of the trials included in the meta-analysis relied on faecal-based diagnosis only, which is known for poor sensitivity and therefore likely to misclassify the cases included. To identify studies published since the meta-analysis, we searched PubMed and Embase with no language restrictions for RCTs investigating the efficacy of treatment for strongyloidiasis published between Jan 1, 2015, and May 5, 2019 (search strategy reported in the appendix, pp 1–2). We used the search terms “strongyloidiasis” OR “strongyloides” OR “Strongyloides stercoralis” AND “ivermectin” OR “stromectol” OR “mectizan” AND “randomized controlled trial” OR “clinical trial”. We found one randomised, controlled, non-inferiority trial published in 2017, in which 127 participants were randomly assigned either to ivermectin or

moxidectin (a drug not yet registered for the indication of strongyloidiasis). Although the proportions of individuals cured were similar between the two groups (93.7% for moxidectin vs 95.2% for ivermectin), non-inferiority could not be shown.

**Added value of this study**

Before this study, it was unclear if a treatment regimen for strongyloidiasis with repeated doses of ivermectin was superior to a single dose. This RCT was done in a setting (Europe) that ruled out reinfection between treatment and assessment of efficacy. In addition, this RCT is only the second to include serological analyses for monitoring response to treatment, which allows a more accurate estimation of treatment efficacy than faecal tests, which have a low sensitivity for *S stercoralis*.

**Implications of all the available evidence**

A single dose of ivermectin should be the recommended regimen for the treatment of non-disseminated *S stercoralis* infection. A single dose would be a more feasible regimen, particularly in highly endemic areas, where single drug administration (ivermectin and other drugs) is also used in control programmes for other neglected tropical diseases. More evidence is needed to define the role of moxidectin as an alternative to ivermectin.

in chronic, non-disseminated infection.<sup>6</sup> The Baermann technique and Koga agar plate culture are more sensitive but still miss some infections.<sup>6</sup> Therefore, these methods are arguably not entirely reliable for monitoring treatment efficacy.<sup>7</sup> Nucleic acid amplification tests showed similar sensitivity to the Baermann technique and agar plate culture.<sup>8</sup> Conversely, serology showed high sensitivity.<sup>9</sup> Although cross-reactivity with other helminth infections is possible, serological specificity is close to 100% when antibody concentrations are above defined cutoff values.<sup>10</sup> Serology is also suitable for post-treatment monitoring, and criteria to define response to treatment with this method have been assessed by diagnostic studies.<sup>11–13</sup>

A Cochrane meta-analysis supported ivermectin as the drug of choice for the treatment of strongyloidiasis. Ivermectin has a better safety profile than thiabendazole, which shows similar efficacy to ivermectin and superior efficacy to albendazole. Albendazole has a similar safety profile to ivermectin.<sup>14</sup> Regimens using multiple doses of ivermectin have been tested.<sup>15–18</sup> In particular, a second dose given 2 weeks after the first has been proposed on the basis of the duration of the autoinfection cycle.<sup>17,18</sup> Alternatively, 200 µg/kg ivermectin given on two consecutive days is recommended by some experts,<sup>19</sup> although evidence seemed to contradict this suggestion.<sup>8</sup> Overall, there is no conclusive evidence to support any of the multiple-dose regimens.<sup>14</sup> There is even more uncertainty regarding the management of disseminated disease, which is often fatal despite

treatment with ivermectin.<sup>20,21</sup> In view of the results of former trials on one versus two doses, and those of a previous trial that showed higher efficacy of multiple doses (on days 1, 2, 15, and 16) compared with a single dose in a small cohort of patients with HIV infection,<sup>22</sup> we chose to test a single-dose versus a four-dose regimen, to provide conclusive evidence as to whether dosage is an issue in the treatment of non-disseminated strongyloidiasis.

This trial aimed to assess whether multiple doses of ivermectin were superior to a single dose for the treatment of non-disseminated strongyloidiasis.

**Methods**

**Study design and participants**

This was a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. Recruiting sites comprised four centres in Italy, three in Spain, and two in the UK. The recruiting sites were predominantly hospitals located in Italy (IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar; ASST Spedali Civili General Hospital, Brescia; Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Florence; and Anna Meyer Children’s University Hospital, Florence), Spain (Hospital de Poniente, Almería; Barcelona Institute for Global Health, ISGlobal-CRESIB, Barcelona; and Unitat de Medicina Tropical Vall d’Hebron-Drassanes, Barcelona), and the UK (University College London Hospitals NHS, London; and Cambridge University Hospital NHS, Cambridge). We also planned to include a site in Latin America (Lima, Peru), but the

site was never opened. The protocol was approved by the local ethics committees for all study sites.

All study sites are referral centres for tropical or parasitic diseases, with well equipped referral laboratories and high expertise in the laboratory methods for parasite diagnosis. Participants presented to the outpatient services either spontaneously or were referred from other health centres, usually for eosinophilia or symptoms that required investigation for potential parasitic disease. All individuals diagnosed with *S. stercoralis* infection at the referral site (with any test in use at these sites; case definition for inclusion in the trial is reported in the inclusion criteria) were assessed for eligibility. All participants provided written informed consent before trial entry.

The inclusion criteria were as follows: male and female individuals older than 5 years and weighing more than 15 kg; residence in an area not endemic for *S. stercoralis*; and either positive faecal tests for *S. stercoralis* and positive serology (at any titre) or a positive serological test at high titre, irrespective of the results of faecal tests. Exclusion criteria were as follows: pregnancy or lactation; disease of the central nervous system; disseminated strongyloidiasis; known immunosuppression; treatment with ivermectin in the previous year; and absence of consent. We included only people living in non-endemic areas because people living in areas endemic for *S. stercoralis* might have reinfection, which could affect the response to treatment. We excluded individuals with immunosuppression because they are at higher risk than people who are immunocompetent of developing disseminated infection, which could affect the response to treatment or require a different treatment approach altogether.

For screening and evaluation of eligibility, any diagnostic test for *S. stercoralis* infection in use at each site (serology, parasitological examination, agar plate culture or charcoal stool culture, or PCR) was considered valid. None of the sites used the Baermann method. If screening was done by serology at baseline, the same serological assay used for diagnosis had to be repeated at the 6 month and 12 month follow-up visits; participants with positive faecal tests at baseline had to be tested with either PCR or charcoal or agar stool culture at follow-up visits.

The serological assays used were an in-house immunofluorescence test (IFAT)<sup>20</sup> and two commercially available ELISAs (*Strongyloides ratti* ELISA from Bordier Affinity Products, Crissier, Switzerland, and IVD *Strongyloides* serum antibody detection microwell ELISA from IVD Research, Carlsbad, CA, USA). For routine use, positive results for IFAT are indicated by a titre of at least 1:20, which is the lower limit of detection. The manufacturers of the two commercial tests report the following indications for interpretation of the results: for the ELISA from IVD Research, positive samples are defined by absorbance greater than 0.2 optical density units, whereas for the ELISA from Bordier Affinity Products, results are deemed positive when the absorbance of the analysed sample is higher than the absorbance of the weak positive control

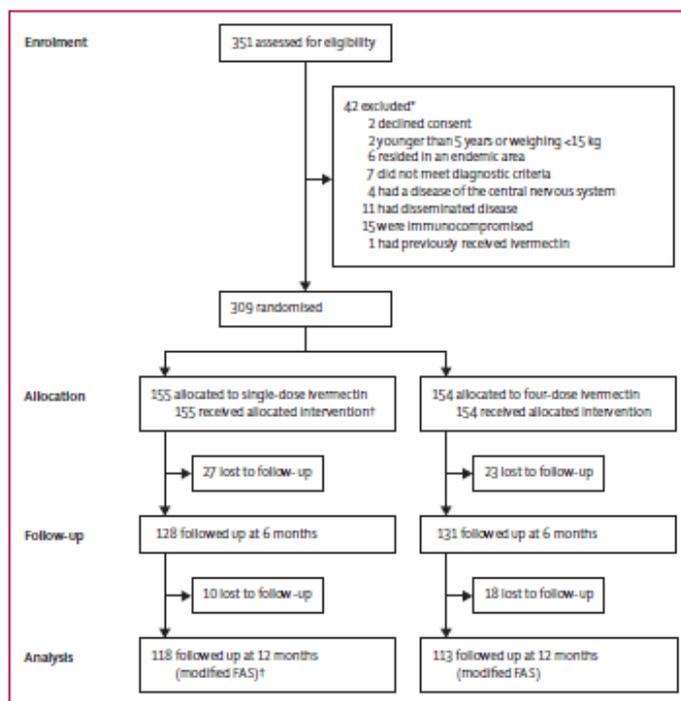
(provided in the kit). For study purposes, the results of the ELISA tests were reported as normalised optical density (signal-to-cutoff ratio). The cutoff values to define high titre were assessed as at least 160 titres for IFAT, at least 2 normalised optical density for the IVD Research ELISA, and at least 2.5 for the Bordier Affinity Products ELISA.<sup>20</sup> Each study site used (both for inclusion and follow-up) the serological assay available for routine practice. PCR (according to the method developed by Verweij and colleagues<sup>24</sup>) was introduced in 2016 with an amendment to the study protocol, and was used (as an alternative to agar plate culture)<sup>25</sup> for inclusion and follow-up of the participants and was used almost exclusively (except in a few cases) at the IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital.

#### Randomisation and masking

Participants were randomly assigned (1:1) to receive ivermectin (stromectol 3 mg tablets, Merck Sharp & Dohme, Readington, NJ, USA) 200 µg/kg (maximum dose 21 mg) either as a single dose on day 1 or as a multiple dose on days 1, 2, 15, and 16. Randomisation was done centrally with a computer-generated, blinded allocation sequence. Randomisation with permuted blocks (randomly mixed block sizes of six, eight, and ten participants) was stratified by participating study site, and the assignment for each patient was displayed in the electronic case report form. Participants and clinicians were not masked to the intervention, whereas laboratory staff and the study statistician were. Laboratory staff had no information about the treatment allocation of the patients and the statistician did not know what the treatment given to group A and group B was. The trial conduct was overseen by the study steering committee.

#### Procedures

Participants took ivermectin orally on an empty stomach with water and fasted for 2 h after drug intake. Drug administration on day 1 was done under direct observation. Participants in the multiple-dose group received the remaining tablets for (home) self-administration. All participants received a telephone call on days 2 and 16 to collect information about possible adverse events and to remind participants in the multiple-dose group to take the further doses of ivermectin. On day 17, participants' full blood counts and alanine aminotransferase concentrations were measured, and each participant was invited to report any symptoms that had occurred since the last time they were asked (either through telephone calls or on day 17 when the patient came to the centre for blood tests, in case the participant could not be contacted by phone). Furthermore, adverse events reported during any unscheduled visit were registered in the electronic case report form. Clinical and complete laboratory assessments, including full blood count, strongyloides serology, strongyloides stool culture, or PCR, were repeated at 6 months and 12 months after treatment. Volume of blood



**Figure 1: Trial profile**  
FAS—full analysis set. \* Some participants had more than one reason for exclusion. †One patient took a further four doses before the 6-month follow-up visit and was excluded from the per-protocol analysis.

withdrawn was 8 mL on day 17, and 13 mL was taken on both follow-up visits.

**Outcomes**

The primary outcome was the proportion of participants with clearance of *S. stercoralis* infection at 12 months, defined by negative agar plate culture or PCR and negative serology or positive serology with a decrease in titre (defined as a decrease of two titres in IFAT, a two-fold reduction of normalised optical density in the case of ELISA).<sup>11</sup>

Secondary outcomes included partial response to treatment at 12 months (defined as negative stool tests and positive serology with a decrease in titre, but remaining higher than the cutoff that defines clearance), all-cause mortality during the 12 months of follow-up, adverse events, the proportion of participants with symptoms cleared or improved at 12 months, increase in alanine aminotransferase to above normal at day 17, mean difference of eosinophil count at 12 months compared with baseline, and decrease in white blood cell count less than the cutoff value at day 17.

We graded adverse events as follows: 0, none; 1, mild (any symptom possibly related to ivermectin, not

necessitating medication); 2, moderate (any symptom resolved with medication, not requiring hospital admission); 3, severe (any symptom requiring hospital admission); 4, near fatal (any symptom requiring intensive care); and 5, fatal. Relative tolerability of the two regimens was assessed on the basis of a possible association of the adverse event with ivermectin. This assessment was based on the evaluation by the investigator and on adverse events reported to be related to ivermectin in the literature (according to which we expected high tolerability, with mostly mild symptoms).

**Statistical analysis**

The sample size was calculated on the basis of an expected 15% increase in efficacy with the multiple-dose compared with the single-dose regimen, which was assumed to have a 70% efficacy on the basis of a previous trial.<sup>35</sup> The study was set with 90% statistical power, a 5%  $\alpha$  value, and a two-sided test. To meet these requirements, a sample size of 161 participants in each study group was needed. Allowing for a possible loss to follow-up of 15% of participants and the possible inclusion of an additional 4% false-positive cases (despite the high specificity of high titres of serology,<sup>35</sup> it is possible that some cases were misclassified as positive), the target sample size was 400 participants, with 200 participants per study group.

Statistical analysis was done in the modified full-analysis set (FAS; ie, modified intention to treat), which excluded participants who were lost to follow-up; the primary endpoint analysis was also done in the per-protocol set (PPS). In the modified FAS, participants were classified according to the treatment group assigned by randomisation. The PPS excluded from the modified FAS participants who deviated from the assigned treatment regimen. The treatment response at 6 months and the sustained response from 6 months to 12 months were compared to check for possible biases in the results obtained from the FAS due to losses to follow-up.

Demographic and clinical data were summarised using descriptive statistics. The significance level of statistical tests was fixed at 5%. The unpaired medians of two samples were compared using Mann-Whitney U or Kolmogorov-Smirnov tests, as appropriate, and the Dwass-Steel-Critchlow-Fligner method<sup>22-23</sup> for multiple comparisons. Paired medians were compared using the Wilcoxon signed-rank test, and p values were adjusted for multiple comparisons. The proportion of responders and 95% CIs were summarised in a 2x2 contingency table.  $\chi^2$  test or Fisher's test, if appropriate, was used to compare treatment differences. Treatment differences within enrolling countries were also assessed and pooled differences calculated to estimate the contribution of each country to the overall estimation of treatment response.

All clinical and demographical variables were included in the full multivariate logistic regression analysis to

	Single dose (n=155)	Multiple doses (n=154)
Age, years	42 (34-60)	44 (36-65)
Sex		
Female	63 (41%)	59 (38%)
Male	92 (59%)	95 (62%)
Weight, kg	71 (62-80)	71 (64-80)
Eosinophils, per $\mu$ L	800 (500-1250)	770 (450-1200)
White blood cells, per $\mu$ L	7160 (5900-8620)	6930 (5950-8370)
ELISA, normalised OD	4.5 (3.0-7.6)	4.1 (3.0-6.6)
IFAT $\geq$ 160 titres	46/54 (85%)	51/58 (88%)
Country of enrolment		
Italy	66 (43%)	64 (42%)
Spain	72 (46%)	73 (47%)
UK	17 (11%)	17 (11%)
Continent where infection was presumed to be acquired*		
Europe	28 (19%)	36 (25%)
Asia	13 (9%)	5 (3%)
Latin America	59 (40%)	52 (36%)
Africa	47 (32%)	51 (35%)
Pruritus	56 (18%)	49 (16%)
Skin rash	31 (10%)	23 (7%)
Abdominal pain	41 (13%)	39 (13%)
Respiratory symptoms	18 (6%)	21 (7%)

Data are median (IQR) or number (%). OD=optical density.  
IFAT=Immunofluorescence test. \* 18 participants had missing data.

Table 1: Baseline symptoms and characteristics

model the probability of a participant responding to the treatment. Candidate models were compared, and the final model was selected on the basis of Akaike's information criterion,<sup>30</sup> the clinical and statistical relevance of the candidate variables, and classification tables. Parameters were estimated using Firth's penalisation.<sup>31,32</sup>

The study protocol included indications for an interim analysis in case of slow participant accrual. The analysis was done using the sequential design approach with the O'Brien-Fleming spending functions<sup>31</sup> to establish whether, on the basis of trial interim results, the null or alternative hypotheses fell within the rejection or acceptance regions. Data analysis was done with STATA, version SE14. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT01570504).

**Role of the funding source**

There was no funding source for this study. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

**Results**

The first participant was randomly assigned to treatment in March 26, 2013, and the last one in May 3, 2017. The study was completed May 18, 2018. Of the 351 patients assessed for eligibility, 309 were randomly assigned to

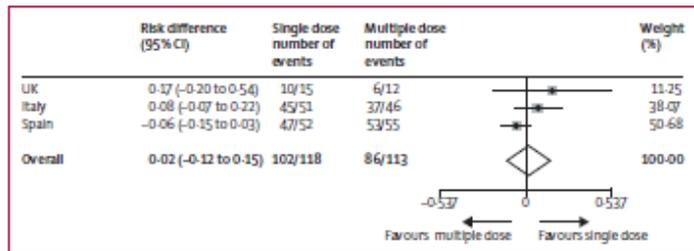


Figure 2: Risk difference between regimens in primary outcome, overall and by country of enrolment

treatment (155 to one dose and 154 to multiple doses; figure 1). The number of missing participants was similar between the two groups at each timepoint.

Recruitment was stopped by the study steering committee before reaching the planned sample size on the basis of an interim analysis at 12 months, which showed that the probability of finding a significant difference favouring the four-dose regimen, in case the study reached the planned 400 participants, was lower than 1%. The complete interim analysis, including the probability analysis, is reported in the appendix (pp 3-4).

See Online for appendix

The baseline characteristics of the participants in the two groups did not differ significantly in terms of demographics, clinical presentation, and laboratory values (table 1). Countries of presumed acquisition of *S. stercoralis* infection are shown in table 1 and the appendix (p 5).

146 participants were enrolled on the basis of positive faecal tests, including microscopy (67 participants), stool culture (111 participants), PCR (17 participants), or a combination of faecal tests (96 participants). The remaining 162 participants were enrolled on the basis of positive serology.

259 participants were followed up at 6 months, and 231 attended the 12 month follow-up visit (modified FAS). All participants received their assigned treatment, but one individual in the single-dose group took a further four doses before the 6 month follow-up visit and was excluded from the PPS analysis.

In the modified FAS, the proportion of participants with clearance of *S. stercoralis* infection at 12 months was 86% (95% CI 79 to 91; 102 of 118 participants) for the single-dose group and 85% (77 to 90; 96 of 113 participants) for the multiple-dose group, with no significant difference between the groups (proportions absolute difference 1.48%, 95% CI -7.55 to 10.52; p=0.75). In the PPS, the proportion of participants with clearance of *S. stercoralis* infection at 12 months was 87% (95% CI 80 to 92; 102 of 117 participants) for the single-dose group and 85% (77 to 90; 96 of 113 participants) for the multiple-dose group (risk difference 2.22%, 95% CI -6.73 to 11.12; p=0.62).

Similarly, an exploratory analysis of clearance of infection at 6 months showed that treatment was effective in 107 (84%, 95% CI 76 to 89) of 128 participants in the single-dose group and in 108 (82%, 75 to 88) of 131 participants in

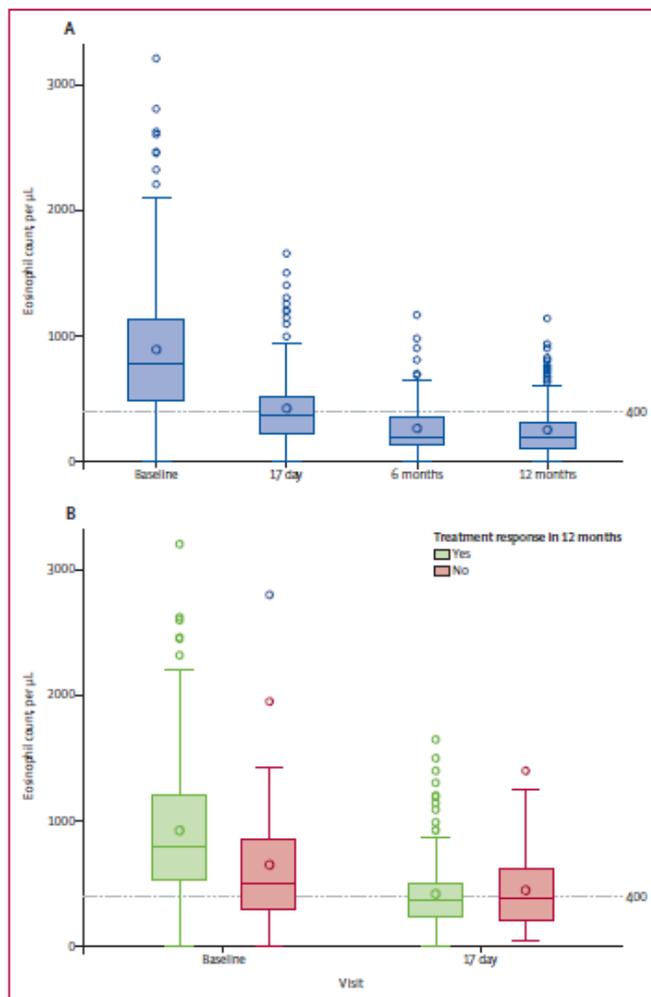


Figure 3: Eosinophil counts at different timepoints in all recruited participants (A) and from baseline to the 17 day visit by participant cure status at 12 months (B)  
Data are median (IQR). Dotted lines indicate the upper limit for normal eosinophil count. Circles indicate outliers.

the multiple-dose group (proportions absolute difference 1.12%, 95% CI -7.99 to 10.29;  $p=0.81$ ). In another exploratory analysis, sustained response from 6 months (data available for 215 participants who had infection clearance at 6 months) to 12 months was observed in 169 (96%) of 176 participants overall (88 [96%] of 92 in the single-dose group and 81 [96%] of 84 in the multiple-dose group), and the relative risk associated with non-sustained treatment response calculated as 0.065 (95% CI 0.03–0.14).

We investigated with the meta-analysis the contribution of each country to the treatment proportions difference in the primary outcome (figure 2). From the heterogeneity statistics ( $\chi^2$ ), the difference between and within countries in the primary outcome can be attributed to random variation.

Partial response to treatment (among people who did not respond to treatment according to the primary outcome) at 12 months occurred in 11 (69%, 95% CI 44 to 86) of 16 participants in the single-dose group and in 13 (76%, 53 to 90) of 17 participants in the multiple-dose group B, with a difference in proportions of 7.72% (-22.65 to 38.09).

At 12 months, clearance or improvement of the symptoms reported at baseline was observed in 54 (83%) of 65 participants in the single-dose group and in 55 (82%) of 67 participants in the multiple-dose group. In both study groups, the proportion of participants reporting clearance or improvement of symptoms was higher in the subgroup of participants who had clearance of *S. stercoralis* infection at 12 months than in those who did not. In the single-dose group, 46 (85%) of 54 individuals who had symptoms ceased or improved, seven (64%) of 11 with persistent symptoms, 100% with new symptoms, and 46 (92%) of 50 that never had symptoms were responders. In the multiple-doses group 45 (82%) of 55 who had symptoms ceased or improved, nine (75%) of 12 with persistent symptoms, 100% with new symptoms and 40 (91%) of 44 that never had symptoms were responders.

The primary analysis was also done by stratifying the study population (modified FAS) into two main subgroups, according to the diagnostic criterion of enrolment (exploratory analysis): participants with positive faecal tests and serology (any titre) and participants with negative faecal tests but high titres on serology. Clearance of *S. stercoralis* infection was noted in 34 (94%, 95% CI 82–98) of 36 participants in the single-dose group and 43 (88%, 76–94) of 49 participants in the multiple-dose who had positive faecal tests at baseline, and in 57 (79%, 68–87) of 72 participants in the single-dose group and 45 (80%, 68–89) of 56 participants in the multiple-dose group who had negative faecal tests at baseline. In the subgroup with positive faecal results at baseline, when efficacy was assessed only on the basis of the results of faecal tests, all 36 participants (100%, 90–100) in the single-dose group and 48 (98%, 89–100) of 49 participants in the multiple-dose group had clearance of *S. stercoralis* infection at 12 months. Briefly, in all subanalyses, there was no clinical difference between the two regimens.

289 participants (144 in the single-dose group and 145 in the multiple-doses group) attended the 17 day visit, and all had white blood-cell counts within the normal range. Only 11 participants in the two groups combined had alanine transaminase values higher than 55 U/L (median 71 U/L, IQR 57–81), but none of these cases

Variable profile	Univariate model		Multivariate model		
		Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Age, years	One unit change	0.98 (0.96-0.99)	0.015	0.97 (0.95-0.99)	0.010
ELISA baseline (54 missing data)	One unit change	1.38 (1.09-1.75)	0.0069	-	--
Sex					
Male	143 (84%)	1 (ref)	-	-	-
Female	88 (89%)	1.46 (0.67-3.20)	0.35	-	-
Has visited endemic country					
Yes	90 (81%)	1 (ref)	-	-	-
No	141 (89%)	1.81 (0.87-3.78)	0.11	-	-
Presence of skin rash					
Yes	42 (76%)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
No	189 (88%)	2.29 (1.00-5.23)	0.049	2.97 (1.20-7.33)	0.018
Presence of abdominal pain					
Yes	62 (90%)	1 (ref)	-	-	-
No	169 (84%)	0.60 (0.24-1.49)	0.27	-	-
Presence of pruritus					
Yes	82 (79%)	1 (ref)	-	-	-
No	149 (89%)	2.16 (1.03-4.52)	0.041	-	-
Presence of respiratory symptoms					
Yes	28 (75%)	1 (ref)	-	-	-
No	203 (87%)	2.34 (0.91-5.98)	0.077	-	-
Eosinophil count at baseline					
≤400 cells per µL	50 (74%)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
>400 cells per µL	181 (89%)	2.84 (1.30-6.18)	0.0087	4.12 (1.74-9.74)	0.0013
IFAT at baseline (15 missing data)					
≤1:160 titres	70 (84%)	1 (ref)	-	-	-
>1:160 titres	10 (90%)	1.22 (0.18-8.31)	0.84	-	-
Likely region of <i>S. stercoralis</i> infection* (eight missing data)					
Europe	51 (86%)	1 (ref)	-	-	-
Asia	15 (60%)	0.25 (0.07-0.88)	0.034	-	-
America	80 (89%)	1.27 (0.44-3.55)	0.65	-	-
Africa	77 (91%)	1.58 (0.53-4.75)	0.41	-	-

All variables were taken forward into the multivariate model but only significant variables are reported. IFAT=immunofluorescence test. \* Data missing for four people from central America and the Caribbean and from four people from South Africa.

Table 2: Clinical and demographic characteristics associated with the *Strongyloides stercoralis* infection clearance at 12 months (n=231)

were considered clinically relevant. The median eosinophil count for all patients in the modified FAS significantly decreased (Wilcoxon signed-rank test adjusted  $p < 0.0004$ ) from baseline (789 cells per µL, IQR 485–1204) to the 17 day visit (371 cells per µL, 220–540; figure 3A) and from baseline to 12 months (196 cells per µL, 100–310; Wilcoxon signed-rank test adjusted  $p = 0.0004$ ). Median eosinophil values were also significantly different (Wilcoxon signed-rank test adjusted  $p = 0.0004$ ) from the 17 day visit to 6 months follow-up (200 cells per µL, 140–358), but not from 6 months to 12 months follow-up (196 cells per µL, 100–310; Wilcoxon signed-rank test adjusted  $p = 0.13$ ). Moreover, median eosinophil counts were significantly different between those who did and did not have *S. stercoralis* infection clearance at 12 months at baseline (Kolmogorov-Smirnov  $p = 0.0003$ ) but not at the 17 day

visit (Kolmogorov-Smirnov  $p = 0.36$ ; figure 3B); the decrease in the median eosinophil count was accentuated in participants who achieved cure at 12 months.

A multivariate logistic regression model was fitted to explore underlying differences in baseline characteristics between people with and without clearance of *S. stercoralis* at 12 months (table 2). Clearance at 12 months was associated with younger age, eosinophil counts higher than 400 cells per µL at baseline, and absence of skin rash.

Adverse events were generally of mild intensity and more frequent in the multiple-dose than in the single-dose group (table 3). One participant enrolled in the multiple-dose group died 34 days after the last dose of ivermectin for reasons unrelated to treatment with study drug. The participant, aged 86 years, had underlying chronic conditions that were closely associated with the cause of death.

	Single-dose ivermectin		Multiple-dose ivermectin		Adverse event ratio <sup>a</sup>
	Number of participants	Day of adverse event†	Number of participants	Day of adverse event†	
Abdominal pain	2	10 (5-13)	2	16 (16-16)	1
Pruritus	2	16 (16-16)	1	16 (16-16)	0.5
Vomiting	1	16 (16-16)	1	14 (8-15)	1
Drowsiness	9	2 (1-2)	16	12 (1-15)	1.8
Fatigue	6	3 (1-16)	6	15 (9-27)	1
Headache	12	1 (1-4)	14	7 (1-15)	1.2
Hypotension	2	3 (2-4)	2	3 (2-9)	1
Nausea	7	2 (1-9)	12	15 (5-15)	1.7
Total	41	-	54	-	1.3

Data are n or n (IQR). All adverse events were reported by the patient via a telephone conversation and during a routine visit except for abdominal pain and pruritus, which were reported during a routine visit only, and vomiting, which was reported via telephone conversation only. All adverse events were graded as mild, except for two participants in the single-dose group and two in the multiple-dose group who had moderate fatigue, and two participants in the single-dose group and one in the multiple-dose group who had moderate headache. <sup>a</sup> Ratio of adverse events in the multiple-dose group to adverse events in the single-dose group. <sup>†</sup> Day on which the participant reported to have experienced the symptoms, which did not necessarily occur on the same day as the report.

**Table 3. Complete description of adverse events**

**Discussion**

This randomised controlled trial showed that a four-dose ivermectin regimen offers no advantage in terms of efficacy over single-dose treatment and is less well tolerated. These findings are consistent with the results of two previous smaller trials that compared one dose with two doses of ivermectin, given either on 2 consecutive days<sup>16</sup> or 2 weeks apart.<sup>18</sup> In both studies, efficacy was assessed with faecal tests and was close to 100% for both regimens, similar to the efficacy observed in our study when the same criterion of infection clearance was applied.

Diagnosing strongyloidiasis and measuring treatment efficacy is challenging. Negative faecal tests cannot reliably rule out *S. stercoralis* infection, so the efficacy of an intervention tends to be overestimated when assessed by these methods only.<sup>7</sup> To our knowledge, only one previous trial of treatment for strongyloidiasis used serology to assess the efficacy of the intervention.<sup>26</sup> Compared with that trial, in this study the possible inclusion of false-positive cases was limited by the introduction of serological cutoff values for inclusion of participants who had negative stool samples. Nevertheless, it is still possible that some participants were erroneously classified as infected, and this might have partly contributed to underestimation of treatment efficacy.

Although concentrations of antibodies targeting *S. stercoralis* tend to decrease over time in patients who are cured,<sup>11</sup> we found that the proportions of patients with clearance of infection were similar at 6 and 12 months, hence 6 months of follow-up might be sufficient to judge response to treatment. The eosinophil count rapidly decreased from baseline, and the decline was substantially accentuated in participants who had

clearance of infection at 12 months. However, a decrease in eosinophil counts, albeit smaller, was also observed in participants who did not have infection clearance at 12 months, which might suggest a partial response to treatment in these patients. Thus, it is not possible to predict treatment efficacy on the basis of a reduction in eosinophil count shortly after treatment.

In this study, a single dose was better tolerated than multiple doses, another factor to favour the single dose. Overall, including the four-dose group, adverse events were few and of mild intensity, confirming the excellent tolerability profile of ivermectin. A raised eosinophil count and younger age were associated with a better outcome; both parameters might indicate that a robust immune system is required for a good response to treatment.

The strengths of our study include the use of sensitive diagnostic methods to assess cure and the long follow-up period compared with previous trials.<sup>14</sup> Furthermore, the study was done in non-endemic countries, excluding the possibility of reinfection as a confounder. Despite this, the results are also relevant for endemic countries: the ability to use a single dose of a well tolerated, safe drug argues for provision of easier access to treatment where the infection is prevalent. Single-dose treatment is more convenient for patients, with an option for directly observed administration. Moreover, community treatment of other soil-transmitted helminths (namely, hookworm, *Ascaris lumbricoides*, and *Trichuris trichiura*) is based on a single dose of albendazole.<sup>24</sup> Co-administration with ivermectin would enhance the effectiveness of community control programmes by targeting *S. stercoralis* as well.

The main limitation of our study is that the sample size was smaller than originally planned. Although this small sample size did not affect the results of the primary outcome (as the probability analysis showed; appendix pp 3-4), it possibly limited the interpretation of some subanalyses. Another limitation is that we cannot assure adherence to the dose schedule for participants in the four-dose group, although telephone contact might have increased compliance. It must also be stressed that in real clinical practice, no directly observed treatment would be feasible. Finally, we could not assess the human T-lymphotropic virus (HTLV-1) status of the participants (this infection has been associated with a reduced response to treatment),<sup>1</sup> but we believe that the randomisation method allowed us to balance the possible presence of individuals with HTLV-1 between the study groups. Moreover, although the overall efficacy of the intervention might have been partly reduced in case of inclusion of participants with HTLV-1 infection, the influence on the primary outcome is presumably irrelevant, because the prevalence of HTLV-1 infection is low.<sup>25</sup> The results of this study are not generalisable to patients who are immunocompromised who are exposed to the severe complications of strongyloidiasis.

In conclusion, single-dose ivermectin should be the preferred regimen for the treatment of chronic, non-severe strongyloidiasis in patients who are immunocompetent.

**Contributors**

DB contributed to the study design, supervised the study sites, contributed to data collection, data analysis, and data interpretation, and wrote the first draft of the manuscript. JS-C, JM, BTM, PR, FC, LZ, LB, FC, TC-F, AR-M, and GG contributed to data collection, data interpretation, and revised the manuscript critically. PLC contributed to the study design, data collection, and data interpretation and revised the manuscript critically. RS did the statistical analysis and revised the manuscript critically. MR contributed to data management, data analysis, and data interpretation and revised the manuscript critically. ZH conceived and supervised the study, contributed to the study design, data analysis, and data interpretation and wrote the first draft of the manuscript.

**Declaration of Interests**

We declare no competing interests.

**Data sharing**

De-identified participant data, the key for reading the variables in the database, and informed consent forms (English, Italian, and Spanish) will be made available upon publication in Mendeley Data in September, 2019.

**Acknowledgments**

We thank all investigators and other personnel for their commitment to the work, which was carried out with enthusiasm despite the minimal financial support. In particular, we would like to acknowledge at the Department of Infectious and Tropical Diseases, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Verona, Italy, Andrea Angheben, Valentina Marchese, and Giorgio Zavarise; at the Unidad de Medicina Tropical, Hospital de Poniente, Almería, Spain, José Vázquez-Villegas and Manuel Soriano-Pérez; at the Barcelona Institute for Global Health, ISGlobal-CRESIB, Universitat de Barcelona, Spain, Natalia Rodríguez; at the Unitat de Medicina Tropical Vall d'Hebron-Drassanes, Programa de Salut Internacional de PICS, Barcelona, Spain, Nuria Delcor and Elena Sulleiro; at the Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Brescia and ASST Spedali Civili General Hospital, Brescia, Italy, Silvio Caligaris and Maurizio Gulletta; at the Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze and SOD Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Florence, Italy, Alessandro Bartoloni, Alberto Antonelli, and Antonia Mantella; at the Department of Health Sciences, University of Florence, Anna Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy, Luisa Galli and Carlotta Montagnani; at the Hospital for Tropical Diseases, University College London Hospitals NHS Foundation Trust and London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK, Michelle Berin, Lillian Tsang, Cristina Fernandez Turienzo, and Julie Watson; and at the Cambridge University Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, UK, Sian Coggle and Jocelyn Marshall. We are particularly grateful to Rita Bamzi and Vittorio Bertelè of IRCCS Mario Negri Institute for Pharmacological Research who, on behalf of the European Clinical Research Infrastructures Network, provided their critical appraisal and methodological support to the protocol preparation. This trial had no commercial sponsor. The Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Sacro Cuore Don Calabria met costs for insurance and drug supply for all study sites. The statistical analysis was funded by the Italian Ministry of Health Fondi Ricerca Corrente, Linea 2, Progetto 6 to the IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital. All other costs were met by the sites. The work was planned within the Coordinating resources to assess and improve health status of migrants from Latin America project (supported by the European Community) within the 7th Framework Program under grant agreement no FP7-GA-261495), but no specific funds were delivered by the project to the trial itself.

**References**

- 1 Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology* 2017; 144: 263–73.
- 2 Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, et al. *Strongyloides stercoralis*: a plea for action. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2214.

- 3 Krolewiecki AJ, Lammie P, Jacobson J, et al. A public health response against *Strongyloides stercoralis*: time to look at soil-transmitted helminthiasis in fall. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2165.
- 4 Cairnes E, Keystone JS. Acute strongyloidiasis: a rarity. Chronic strongyloidiasis: a time bomb! *J Travel Med* 2011; 18: 71–72.
- 5 Keiser PH, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 208–17.
- 6 Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1040–42.
- 7 Dreyer G, Fernandes-Silva E, Alves S, Rocha A, Albuquerque R, Addiss D. Patterns of detection of *Strongyloides stercoralis* in stool specimens: implications for diagnosis and clinical trials. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2569–71.
- 8 Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, et al. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006229.
- 9 Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 543–52.
- 10 Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, et al. Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2640.
- 11 Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, et al. Accuracy of five serologic tests for the follow up of *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003491.
- 12 Biggs BA, Caruana S, Mihrshahi S, et al. Management of chronic strongyloidiasis in immigrants and refugees: is serologic testing useful? *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 788–91.
- 13 Kobayashi J, Sato Y, Torma H, Takara M, Shiroma Y. Application of enzyme immunoassay for postchemotherapy evaluation of human strongyloidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 18: 19–23.
- 14 Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Coch Database Syst Rev* 2016; 1: CD0007745.
- 15 Shikha K, Kinjo N, Uehara T, et al. Efficacy of ivermectin against *Strongyloides stercoralis* in humans. *Int Med* 1992; 31: 310–12.
- 16 Gann PH, Neva FA, Gam AA. A randomized trial of single- and two-dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *J Infect Dis* 1994; 169: 1076–79.
- 17 Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A, Fukuhara H. Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis: two single doses given 2 weeks apart. *J Infect Chemother* 2002; 8: 94–98.
- 18 Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhurimuang K, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1044.
- 19 WHO. WHO model formulary. Geneva: World Health Organization, 2008.
- 20 Barrett J, Broderick C, Soulsby H, Wade P, Newsholme W. Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 220–25.
- 21 Choksi TT, Madison G, Dar T, et al. Multiorgan dysfunction syndrome from *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with human T-cell lymphotropic virus-1 coinfection after initiation of ivermectin treatment. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 95: 864–67.
- 22 Torres JR, Istariz R, Murillo J, Guzman M, Contreras R. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 900–02.
- 23 Boscolo M, Gobbo M, Mantovani W, et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for strongyloidiasis as a tool for diagnosis and follow-up. *Clin Vacc Immunol* 2007; 14: 129–33.
- 24 Verweij JJ, Canales M, Polman K, et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 342–46.
- 25 Buonfrate D, Perandin F, Formenti F, Bisoffi Z. A retrospective study comparing agar plate culture, indirect immunofluorescence and real-time PCR for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Parasitology* 2017; 144: 812–16.

- 26 Bisoffi Z, Buonfrate D, Angheben A, et al. Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1254.
- 27 Dwass M. Some k-sample rank-order tests. In: Olkin I, ed. *Contributions to probability and statistics*. Stanford, CA: Stanford University Press, 1960.
- 28 Steel R. A rank sum test for comparing all pairs of treatments. *Technometrics* 1960; 2: 197-207.
- 29 Critchlow D, Fligner M. On distribution-free multiple comparisons in the one-way analysis of variance. *Commun Stat Theory Methods* 1991; 20: 127-39.
- 30 Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Petrov BN, Csaki BF, eds. *Second International Symposium on Information Theory*. Budapest: Akademiai Kiado, 1973: 267-281.
- 31 Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med* 2002; 21: 2409-19.
- 32 Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika* 1993; 80: 27-38.
- 33 O'Brien P, Fleming T. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35: 549-56.
- 34 WHO. Guideline: preventive chemotherapy to control soil-transmitted helminth infections in at-risk population groups. Geneva: World Health Organization, 2017.
- 35 Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Cotizzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 266-81.

