

Audizione Senato Prof. Franco Locatelli (05/05/2020) rispetto al tema:

“Profili sanitari della cosiddetta fase due: strategie anti e post Covid-19”

SARS-CoV-2 rappresenta un virus nuovo, comparso sullo scenario solamente 5 mesi or sono con i primi casi riportati in Cina, in particolare nella provincia di Wuhan. La diffusione epidemica ha messo a dura prova i sistemi sanitari di praticamente tutti i Paesi europei. **L'Italia è stato il primo Paese occidentale a dover affrontare un elevato numero di soggetti infetti** e la relativa morbilità e mortalità associate alla diffusione epidemica. In particolare, le Regioni settentrionali del Paese (Lombardia, Piemonte, Veneto, parte settentrionale dell'Emilia-Romagna) sono state le più colpite e i sistemi sanitari di queste Regioni hanno dovuto affrontare, in situazione emergenziale, un elevato numero di casi che avevano sviluppato le forme più gravi di malattia (**COVID-19**).

La progressiva implementazione di **misure di lockdown** è stata efficace nel ridurre l'indice di contagiosità e preservare dall'ondata epidemica le Regioni centrali, meridionali e insulari del Paese. In particolare, si è passati da un **indice di contagiosità (R_0)** stimabile attorno a un valore di 3-3,5 a un valore attuale compreso tra 0,5 e 0,7 in tutte le Regioni italiane. Questo straordinario sforzo ha consentito di ridurre progressivamente sia il numero di nuovi infetti, sia il numero dei pazienti deceduti (che come è noto si concentrano nella fascia oltre i 70 anni, soprattutto se esistono comorbilità).

Si pone ora l'esigenza di ripristinare/riattivare attività produttive non essenziali che erano state sospese, così come di allentare misure di distanziamento sociale/fisico. Questo processo, così importante, pone delle criticità e delle difficoltà, rispetto alle quali è importante usare cautela e il principio guida della massima prudenza, per evitare che vi sia un nuovo importante incremento dell'indice di contagiosità (R_t), che ottimamente va mantenuto al valore più basso possibile e, comunque, non superiore alla soglia di 1. Superare questa soglia vorrebbe dire riesporre il Paese a una potenziale **seconda ondata epidemica** che oltre a determinare la perdita di vite umane riesporrebbe le strutture ospedaliere, in particolare le terapie intensive, a un carico assistenziale assai rilevante e di difficile gestione. Sulla scorta di questa considerazione il Comitato Tecnico-Scientifico ha fatto propri i criteri di esposizione al rischio infettivo elaborati da INAIL (un rappresentante del quale, il Dott. Sergio Iavicoli, è membro del CTS) identificando **attività produttive/lavorative che, in virtù dei criteri di Esposizione, Prossimità e Aggregazione**, anche considerando il movimento dei lavoratori su mezzi di trasporto pubblico, non dovrebbero determinare, in presenza di comportamenti individuali responsabili e adesione alle norme di distanziamento fisico, uso di mascherine e igiene delle mani, un eccessivo incremento dell'indice R_t e comunque un contenimento sotto il valore soglia di 1. Tengo, comunque, a suggerire che in questo delicato percorso vi sia sempre una particolare attenzione ai principi di cautela e gradualità, allentando determinate

misure e ripristinando attività produttive nel momento in cui vi sia evidenza che le precedenti scelte di abbandono di *lockdown* non hanno impattato negativamente.

Rispetto alla tematica specifica per la quale è stata programmata la mia audizione, inizierei a condividere le seguenti considerazioni: la situazione emergenziale legata alla pandemia da COVID-19 ha determinato la necessità di rendere immediatamente disponibili **posti letto addizionali di terapia intensiva**. Nello specifico, il numero di posti letti nel nostro Paese si è incrementato da un po' più di 5.000 a oltre 9.000. E' importante che questa soluzione implementata in una situazione emergenziale trovi un suo consolidamento strutturale, in maniera tale che questa dotazione possa far fronte a eventuali nuove ondate epidemiche che dovessero, malauguratamente, ripresentarsi. Inoltre, questo incremento di dotazione permetterà al nostro Paese di rispondere compiutamente ai criteri internazionalmente validati di dotazione di posti letto di terapia intensiva (0.14 posti letto ogni 1.000 abitanti) rispetto alla popolazione residente in Italia e di mettersi in linea con le dotazioni disponibili in altri Paesi europei, rapportate alle differenti numerosità di popolazione. Coerentemente con questa riflessione, mi permetto di suggerire di adeguare la **programmazione di posti di specializzazione in anestesia e rianimazione** al fine di garantire un'adeguata gestione da parte di personale medico qualificato dell'incremento del numero di posti di terapia intensiva. Sempre in termini di programmazione, non andrà dimenticata la necessità di avere personale sanitario operante in questi reparti adeguatamente

formato, prestando attenzione anche agli aspetti specifici che riguardano la gestione dei malati affetti da COVID-19.

In maniera analoga, mi permetto di sottolineare che le Regioni e le Province Autonome devono programmare un incremento di qualche migliaio di **posti letto di area semintensiva**, con relativa dotazione impiantistica, e che essi siano modulabili con eventuale riconversione a posti di terapia intensiva in caso di necessità correlata all'andamento della curva pandemica per almeno il 50% dei posti letto.

Come raccomandato dal Ministero della Salute, ritengo essere un punto importante anche quello che riguarda la presenza di **COVID Hospitals** nelle diverse Regioni del Paese e nelle Province Autonome. In assenza o impossibilità di avere COVID Hospitals dedicati come queste deve essere, comunque, garantita all'interno dei diversi presidi ospedalieri la presenza di **Reparti COVID** con percorsi completamente separati al fine di evitare o, comunque, minimizzare il rischio di diffusione del contagio all'interno di strutture ospedaliere che, per loro natura, già sono esposte ad un rischio aumentato di diffusione di malattie trasmissibili. Lo stesso ragionamento si applica alla necessità d'identificare e impiegare rigorosamente percorsi separati di accesso dei malati alle **strutture di pronto-soccorso**. Quanto più si sarà in grado di garantire continuamente questo tipo di approccio, tanto più si ridurrà il rischio di diffusione dell'infezione da COVID-19 nelle strutture di pronto-soccorso.

Come sottolineato nel corso dell'audizione, **l'uso di test molecolari per l'identificazione di SARS-CoV-2 e il monitoraggio** sono due pilastri fondamentali su cui costruire la fase 2. E' di rilevante importanza ottenere un'ottimizzazione della catena e dei percorsi per la refertazione dei **tamponi rino-faringei**. Il nostro Paese si è distinto certamente per il grande numero di tamponi, effettuati in elevata quantità soprattutto nella seconda parte di questa emergenza epidemica (siamo arrivati ad avere più di 120 laboratori che sono impegnati nei vari territori regionali e provinciali, garantendo un numero di tamponi al giorno ormai largamente superiore alle 60.000 unità). Tuttavia, esistono ancora nel Paese alcune aree in cui persone con sintomi altamente suggestivi per infezione da SARS-CoV-2 non riescono ad avere accesso al test diagnostico basato sull'identificazione dell'RNA virale nel secreto rino-faringeo raccolto attraverso tampone. Lo stesso vantaggio potenzialmente derivabile dal **contact tracing attraverso l'impiego dell'app**, richiede imprescindibilmente un numero di tamponi adeguato a testare soggetti con contatti con persone dimostrate affette da SARS-CoV-2. Non affiancare un adeguato numero di tamponi all'uso dell'app significa vanificarne l'efficacia. Anche la tempistica di realizzazione di questi tamponi dovrà essere adeguata a questa necessità (entro 48-72 ore dalla segnalazione).

La seconda fase deve essere orientata, a mio parere, a un modo efficiente per la gestione dell'infezione e del contagio, vale a dire isolamento tempestivo dei casi e dei contatti stretti, protezione delle popolazioni più vulnerabili e riequilibrio dell'offerta

assistenziale anche per gli ambiti non COVID. E' necessario, inoltre, avere la disponibilità di un **sistema di tracciatura dei casi e dei contatti** attraverso tutte le fasi del percorso (domicilio/residenza/ospedale ecc..). L'isolamento tempestivo dei casi e dei contatti e la possibilità di gestire a domicilio pazienti paucisintomatici o che hanno sintomi che non necessitino di un ricovero ospedaliero, rende necessario un potenziamento della **medicina territoriale**. La possibilità di garantire efficacemente la permanenza a domicilio per quarantena/isolamento dipende fortemente dall'organizzazione territoriale presente nei diversi contesti Regionali. Ai pazienti affetti da COVID-19 si aggiungono le persone fragili e non autosufficienti le cui condizioni possono essere aggravate dall'emergenza in corso e che, comunque, già quotidianamente, necessitano di una **rete di assistenza territoriale**. In particolare, personalmente, ritengo, in coerenza con quanto promosso dal Ministero della Salute, sia fondamentale un'implementazione dell'assistenza infermieristica territoriale sia per garantire la continuità di assistenza a domicilio, sia per supportare le Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA). I pazienti in isolamento domiciliare saranno dotati di strumenti che possano permettere, grazie all'ausilio dei infermieri di comunità, una gestione attiva della sorveglianza, quali i saturimetri. E', quindi importante che le Regioni si attivino tempestivamente per potenziare i **servizi di medicina territoriale** fondamentali, quindi, sia per l'assistenza a domicilio necessaria per garantire in selezionati casi, le misure di isolamento, sia per farsi carico delle

persone fragili e non autosufficienti, sia per l'identificazione precoce di pazienti a rischio di aver bisogno o già in necessità di ospedalizzazione per COVID-19.

Sempre seguendo la stessa linea di ragionamento, a mio parere, è fondamentale che venga ripristinata tutta l'attività di **screening oncologici** e di rete di assistenza al paziente affetto da sindromi coronariche acute piuttosto che *stroke*. Tutte queste attività hanno risentito negativamente della situazione emergenziale epidemica e nel computo della mortalità associata a SARS-CoV-2 si dovrebbero considerare anche i morti dovuti indirettamente alla pandemia in ragione della sospensione delle attività sopramenzionate la cui ripresa dovrà avvenire, a mio avviso, quanto prima possibile, per ripristinare un efficace sistema di assistenza rispetto alle urgenze mediche sopramenzionate.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha svolto un ruolo fondamentale nella valutazione, validazione e attivazione di numerosi studi clinici mirati alla terapia dei pazienti che hanno sviluppato le forme più severe di COVID-19. E' stato identificato un percorso per questo studi clinici del tutto unico e, per certi aspetti rivoluzionario, che ha consentito di poter rendere operativi questi trials clinici in tempi assolutamente celeri e ben più contenuti di quelli che normalmente servono per l'attivazione di studi clinici, soprattutto se coinvolgenti numerosi centri. Per non vanificare questo largo sforzo da parte di AIFA, è necessario, a mio parere, che l'agenzia venga strutturalmente dotata di **piattaforme tecnologiche** in grado di

fungere anche da *repository* dei dati relativi agli andamenti dei *clinical trials*, oltre che essenziale perché vi sia un adeguato coordinamento degli studi. Questo potenziamento infrastrutturale potrà diventare un patrimonio per l'intero sistema sanitario nazionale, utilmente impiegabile anche in altri contesti di ricerca clinica applicata che prescindano anche da aspetti relativi a situazioni epidemiologiche particolari come quella che si è vissuta.

Ritengo auspicabile anche che AIFA sia messa nelle condizioni di poter giocare un ruolo rilevante nella condivisione degli studi clinici rispetto a COVID-19 avviati nei differenti Paesi (per esempio nell'ambito del G7), per evitare la replicazione di studi che altrimenti rischierebbero di diventare ridondanti.

Una menzione particolare merita lo **studio di sieroprevalenza** che è stato programmato e la cui conduzione è prossima sull'intero territorio nazionale. Questo studio consentirà di ottenere informazioni preziose circa la diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 in Italia, identificando i residenti nel nostro Paese che hanno sviluppato anticorpi rispetto al patogeno virale. E' ragionevole aspettarsi diversi tassi di sieroprevalenza nelle diverse Regioni del Paese e nelle Province Autonome e, attraverso questo studio, sarà possibile definire più compiutamente la quota di soggetti asintomatici o paucisintomatici infettati da SARS-CoV-2. Inoltre, lo stesso tasso di letalità di COVID-19 avrà una definizione numerica più adeguatamente rapportata rispetto a quella che è la diffusione dell'infezione virale. Infine, ripetendo

l'analisi nel tempo sarà possibile verificare la persistenza di anticorpi diretti contro SARS-CoV-2. Quello che non deve essere minimamente pensato, tuttavia, è che questo studio possa servire a conferire quella che viene chiamata, impropriamente, una **“patente di immunità”**. Infatti, non è noto quanto gli anticorpi individuati attraverso l'impiego dei test sierologici siano in grado di conferire protezione rispetto a SARS-CoV-2; solamente gli **anticorpi neutralizzanti**, non specificatamente identificabili attraverso le indagini sierologiche che verranno impiegate nello studio di sieroprevalenza, possono contribuire a conferire ragionevole protezione immunologica. Va, infatti, ancora adeguatamente studiato e caratterizzato il contributo dell'immunità adattiva fornita dai linfociti T del sistema immunitario. Devo, infine, ricordare che a oggi non esistono studi in grado di definire con certezza la **persistenza della memoria immunologica**. Per tutte queste ragioni, quindi, si deve prestare massima attenzione ad evitare che vi sia l'erronea percezione che persone che hanno sviluppato una risposta anticorpale identificata mediante i test sierologici o i test rapidi effettuati su sangue capillare commercialmente oggi disponibili siano associate a una definizione di protezione (“patente”) immunologica certa da una riesposizione al virus.

Un aspetto da non scotomizzare è la grande attenzione che andrà posta al **follow-up dei pazienti guariti** dopo aver sviluppato quadri severi di insufficienza respiratoria acuta. Andranno, infatti, monitorati nel tempo la comparsa e/o la persistenza di eventuali effetti collaterali (legati all'infezione stessa e/o alle terapie di supporto

eseguite), nonché il loro impatto sullo stato di salute, a breve e a lungo termine, dei pazienti guariti da COVID-19. Non è, infatti, ad oggi noto, quali saranno le conseguenze nel tempo di un'infezione in grado di determinare un così rilevante danno a livello polmonare. Voglio suggerire di implementare in collaborazione con le società scientifiche di riferimento (pneumologia e fisiopatologia della respirazione), programmi strutturati e condivisi nelle diverse realtà territoriali per la presa in carico e il monitoraggio dei pazienti. In virtù delle informazioni che saranno progressivamente rese disponibili, sarà fondamentale elaborare dei piani riabilitativi e di recupero funzionale largamente implementati sul territorio nazionale e che consentano di ridurre al minimo l'eventuale sviluppo di effetti collaterali a distanza.

Infine, la situazione epidemica deve portare all'attenzione l'importanza degli investimenti nella **ricerca biomedica** atta a prevenire e trattare l'infezione da SARS-CoV-2. In tal senso vi sono almeno 3 importanti aree di ricerca che andranno potenziate:

- Quella sulla ricerca di uno o più **vaccini** efficaci per creare una protezione immunitaria contro il nuovo Coronavirus (a tal proposito, si ricorda la competizione virtuosa, con un'importante interazione tra mondo accademico e *Companies*, che si è avviata a livello internazionale). E' cruciale che il nostro Paese contribuisca con tutte le migliori risorse disponibili a questo sforzo internazionale per la messa a punto di strategie vaccinali efficaci. Strumentale

a un'efficace strategia di validazione di uno o più prodotti vaccinali saranno tutta una serie di ricerche di immunologia, focalizzate all'identificazione e caratterizzazione delle diverse componenti della risposta immunitaria diretta contro SARS-CoV-2. Quanto più si comprenderanno i meccanismi che governano una risposta immunitaria protettiva contro il nuovo Coronavirus, tanto più velocemente si potrà pensare di avere prodotti vaccinali utilmente impiegabili in grado di conferire quell'immunità di gregge in grado di portare all'eliminazione del patogeno virale.

- Lo sviluppo di **anticorpi monoclonali** in grado di bloccare l'infezione da parte di SARS-CoV-2 sulle cellule epiteliali umane. Attualmente, vi è largo interesse rispetto all'**impiego terapeutico di plasma** ottenuto da soggetti convalescenti o guariti da COVID-19. L'efficacia di questo approccio terapeutico è necessario che venga validata attraverso la conduzione di studi clinici randomizzati condotti su larga scala a livello del territorio nazionale e non solo attraverso trials senza braccio di controllo a dimensione campionaria limitata e a respiro locale. L'evoluzione ulteriore e più sofisticata di questo approccio terapeutico è l'isolamento e la clonazione della componente di B linfociti che producono gli anticorpi in grado di bloccare il legame di SARS-CoV-2 rispetto al recettore presente sulle cellule epiteliali umane (ACE 2). Quest'arma terapeutica potrebbe consentire un approccio innovativo e assai efficace di trattamento in una patologia virale in cui ad oggi non esiste un'evidenza solida e inconfutabile

di un trattamento farmacologico in grado d'interferire con la replicazione virale capace di migliorare marcatamente l'*outcome* dei pazienti affetti dalle forme più severe.

- **Il campo delle terapie cellulari**, nelle varie declinazioni possibili. Più specificatamente appare raccomandabile agli occhi di chi scrive di supportare progettualità di ricerca basate sull'isolamento/selezione/generazione di cellule del sistema immunitario adattivo in grado di determinare la distruzione di SARS-CoV-2. A lato e in affiancamento ad approcci di immunoterapia in grado di bloccare l'azione distruttiva del virus sulle cellule epiteliali umane, vi sono interessanti filoni di ricerca meritevoli di ulteriore approfondimento basati sull'uso di terapie cellulari, quali quelle che prevedono l'impiego di cellule stromali mesenchimali, in grado di modulare la risposta infiammatoria esagerata a livello del parenchima polmonare che sembra giocare un ruolo cruciale nello sviluppo del quadro di insufficienza respiratoria che rappresenta la principale causa di morte dei malati affetti da COVID-19.

Roma, 8 Maggio 2020

Professor Franco Locatelli

