



DIREZIONE GENERALE

Direttore
Dr. Carlo Nicora

Tel. 0382 503077

Fax 0382 503500

direzione.generale@smatteo.pv.it

Domande Commissione Igiene e Sanità del Senato - 12 maggio 2020

Sen. CANTU'

Avete provato ad immaginare un processo che possa essere utilizzato su larga scala a sistematizzare l'impiego del plasma e se SI, avete provato a fare una simulazione sui costi per ogni singolo trattamento al fine di valutare la sostenibilità?

Regione Lombardia sta valutando quanto segue:

Il plasma ottenuto da donatori convalescenti dopo infezione da Covid-19 è una risorsa limitata e per questo preziosa che si può raccogliere in una finestra temporale stretta. La raccolta del plasma iperimmune (PI) si articola in diverse fasi che sono il presupposto ineludibile per la riuscita di un bancaggio efficiente evitando uno spreco di risorse.

Attraverso il Sistema Trasfusionale, Regione Lombardia, con il coordinamento di AREU/SRC (Struttura Regionale di Coordinamento), governa e gestisce l'intera filiera della Medicina trasfusionale perseguendo gli obiettivi individuati:

Azioni e progettualità in capo alla SRC pertinenti all'emergenza Coronavirus già operative

- è stato prodotto e diffuso a tutti i SIMT della Regione un "profilo" informatico dedicato per individuare in modo specifico l'emocomponente e garantirne la validazione tracciata di tutti gli esami e trattamenti specifici del nuovo prodotto, come indicato dal CNS.
- è allo studio un progetto regionale finalizzato a produrre plasma iperimmune anti-SARS-CoV-2 da inviare all'industria.
- è stata data la possibilità di usufruire delle strumentazioni analitiche per la determinazione dei tests sierologici attualmente approvati, presenti presso alcuni SIMT, predisponendo un interfacciamento comune che consenta la sicura tracciabilità informatica tra diversi CLV, secondo una modalità già in uso per altre determinazioni analitiche.

Azioni e progettualità in capo alla SRC pertinenti all'emergenza Coronavirus: studio di fattibilità per la realizzazione della Banca del Plasma Iperimmune (in attesa di indicazioni operative)

- l'arruolamento del donatore convalescente (DC) può essere fatto in tutte le strutture ospedaliere della regione dove i pazienti Covid-19 sono stati ricoverati, curati e poi dimessi.
- ad ogni potenziale donatore convalescente verrà consegnata una nota informativa in modo da sensibilizzarlo all'atto della donazione.
- il SIMT di riferimento territoriale potrà provvedere all'invito, alla chiamata, tramite operatore e numero dedicato, all'accettazione del donatore e alla sua idoneità.
- Il Centro Nazionale Sangue ha dato indicazioni precise in merito ai criteri di selezione del DC, che sono criteri in deroga rispetto all'arruolamento del donatore di sangue tradizionale.

Compete alla struttura regionale di coordinamento eventuali simulazioni inerenti i costi per singolo trattamento; trattandosi di una donazione di plasma lo stesso potrà essere reso disponibile per tutte le altre indicazioni cliniche trasfusionali

Inoltre avete preso in considerazione di fare analisi comparative sui effetti collaterali e sui costi del Vostro protocollo, impiego di plasma così detto iperimmune verso anticorpi sintetici?

Gli effetti collaterali sono identici a quelli di una trasfusione di plasma;
E' in fase di stesura un secondo protocollo sperimentale comparativo tra plasma iperimmune e terapia farmacologica

Senatore RIZZI

Se avete valutato in quanta percentuale dei pazienti testati è sviluppata una risposta anticorpale di dimensioni tali da poter essere utilizzato il plasma a fini terapeutici.

Dai primissimi dati riguardanti i donatori convalescenti emerge una stima del 40-50% di donatori che presentano un titolo anticorpale neutralizzante in quantità utile per la realizzazione del plasma iperimmune, mentre tra i donatori asintomatici tale percentuale scende al 10-20%.

Rispetto alle indicazioni di trattamento che voi avete diciamo evidenziato e al fabbisogno potenziale di plasma nella popolazione delle persone che accedono e che quindi voi potete contattare, avete potuto contattare, si riesce ad avere diremo una copertura del fabbisogno oppure è necessaria una forma di reclutamento per poter applicare su larga scala questo trattamento anche tra gli asintomatici e le persone che non sono facilmente rintracciabili, attualmente, dal Sistema Sanitario.

Il plasma ottenuto da donatori convalescenti dopo infezione da Covid-19 è una risorsa limitata e per questo preziosa che si può raccogliere in una finestra temporale stretta. I potenziali donatori sono rappresentati dai soggetti guariti dalla malattia che possiedono anticorpi neutralizzanti (non si conosce per quanto tempo viene mantenuto un titolo anticorpale significativo); un secondo gruppo potrebbe essere rappresentato dai soggetti asintomatici risultati positivi alla ricerca di anticorpi neutralizzanti (non si conosce se presente un titolo anticorpale significativo)

Sen. BINETTI

Mi è sembrata veramente una macchina ben strutturata talmente integrata da far approdare alle decisioni strategiche che rivoluzionavano la struttura dell'Ospedale nel giro di 24 ore, in poco tempo, avete deciso: - cambiamo questa struttura in questa – sospendiamo la sala operatoria – lo rimango molto colpita dalla compattezza del modello organizzativo che c'è dietro e che ci dice che non si

improvvisa. Detto questo certamente alcune decisioni sono state prese come una sfida, cioè, entra un paziente, il paziente, e il paziente da solo modifica per la qualità del problema che porta la totale organizzazione. Come avete fatto ad ottenere che tutti scommettessero nello stesso modo, nello stesso tempo e con la stessa energia sull'unico dato disponibile?

Dal 22 febbraio, al San Matteo di Pavia, è stata attivata l'Unità di crisi, composta da 24 figure chiave dell'organizzazione ospedaliera, diretta dal Direttore Sanitario e che è stata convocata giornalmente fino alla fine di aprile. La modalità dell'emergenza prevedeva che in unità di crisi venissero affrontati, gestiti e risolti tutti i problemi emergenti clinici, assistenziali, tecnici, di approvvigionamento, organizzativi, amministrativi e della comunicazione. La catena di comando (riconoscimento della leadership) prevedeva inoltre un sistema di diffusione delle decisioni e di coinvolgimento di tutte le componenti dell'organizzazione mediche, infermieristiche, tecniche, amministrative. Non c'è stata azienda sanitaria, ed ospedale, che non abbia dovuto riorganizzarsi strutturalmente ed organizzativamente in un lasso di tempo brevissimo, dalla settimana alla singola nottata. Con interventi che hanno coinvolto in modo significativo tutta la filiera di comando, la logistica dei flussi dei pazienti, l'utilizzo dei posti letto, la distribuzione e turni del personale, la disponibilità ed allocazione delle tecnologie.

Sen. MARIN

Grazie prof. Venturi, lei ha illustrato l'immunizzazione passiva come unica possibilità per il vantaggio che deriva dalla risposta diretta del nostro sistema immunitario. Volevo cortesemente chiedere se si è a conoscenza di quali siano gli anticorpi che neutralizzano il Virus e mi ricollego alla domanda già fatta dalla collega Cantù – quali potrebbero essere gli effetti collaterali alla plasmoterapia per esempio infezioni o allergie alle sostanze trasfuse.

Un virus è un piccolo organismo infettivo, molto più piccolo di un fungo o di un batterio, che deve invadere una cellula vivente per riprodursi (replicarsi). Il vero scopo di un virus è quello di REPLICARSI per mantenere la sua "specie".

Il virus aderisce ad una cellula (chiamata cellula ospite), vi penetra e libera il suo DNA o RNA (materiale genetico) all'interno della cellula stessa. Il materiale genetico del virus assume il controllo della cellula e la costringe a replicare il virus. Generalmente, la cellula infetta muore poiché il virus impedisce lo svolgimento delle sue normali funzioni. Prima di morire, la cellula libera nuovi virus, che continuano a infettare altre cellule e così si perpetua la replicazione, vero scopo del virus.

Per difendere il corpo da questi invasori, il sistema immunitario deve essere in grado di distinguere tra:

- ciò che gli appartiene (endogeno) e quindi da difendere
- ciò che non gli appartiene (esogeno o estraneo) in questo caso il virus e quindi da combattere ed eliminare

Se l'organismo riesce a sopravvivere all'attacco virale, alcuni globuli bianchi "ricordano" il tipo di agente "invasore" e sono capaci di rispondere in modo più rapido ed efficace a una successiva infezione da parte dello stesso virus producendo gli anticorpi. Questa risposta si chiama immunità. L'immunità può anche essere stimolata dall'azione di un vaccino, modalità in cui l'organismo riesce a produrre anticorpi senza essere entrato in contatto con il virus ed aver sviluppato l'infezione.

L'organismo riconosce diversi antigeni del COVID e quindi produce tanti tipi di anticorpi che colpiscono diversi punti del virus; dapprima produce IgM dopo circa 7 giorni dall'inizio dei sintomi e poi produce IgG dopo circa 10-14 giorni dall'inizio dei sintomi. Quindi gli anticorpi sono tanti e prodotti in diversi tempi, ma solo una quota di IgG è efficace nel non permettere al virus di replicarsi e si chiama neutralizzante.

I test sierologici sono eseguiti a partire dal sangue e misurano la presenza di anticorpi: si dividono in *test rapido qualitativo* (che non tratto) e *test di laboratorio quantitativi*, effettuati attraverso un normale prelievo di sangue, che misurano la quantità (valore) di anticorpi presenti nel sangue (IgM e IgG); sono presenti durante la fase dei sintomi (malattia) ed alla guarigione. Si dividono in:

- Test quantitativi che misurano il valore totale di anticorpi in soggetti che sono sicuramente entrati in contatto con il Sars-CoV-2: sia gli asintomatici (ma comunque dopo 7-10 giorni dalla data iniziale del contagio) sia i malati con sintomi delle alte vie aeree;
- Test quantitativi che misurano il valore degli ANTICORPI NEUTRALIZZANTI in soggetti che hanno contratto l'infezione e sono in convalescenza o guariti; sono i soggetti che hanno sicuramente sviluppato anticorpi che impediscono al virus di replicarsi e quindi con molta probabilità da ritenersi immuni verso la malattia ma che non certificano (con le conoscenze attuali, ma abbiamo un progetto di ricerca in corso) l'essere o no infettivi

Quindi, ad oggi, la strategia differenziata e vincente contro il COVID, in attesa di un vaccino e/o di terapia specifica, si basa su:

- tampone nasale: per poter individuare chi ha presenza di carica virale nelle prime vie respiratorie e quindi infetto e infettante
- prelievo ematico: per poter individuare chi possiede gli anticorpi (espressione di essere entrato in contatto con il virus) e gli anticorpi neutralizzanti (anticorpi che non permettono al virus di replicarsi).

Gli effetti collaterali sono identici a quelli di una trasfusione di plasma;

Inoltre professore si è parlato anche di costi per il trattamento. I Media naturalmente hanno parlato ampiamente in tal senso e Le chiederai se potesse cortesemente validare o disconfermare le affermazioni che sono state fatte.

I costi sono sovrapponibili ad una donazione di plasma (attività diffusa in tutto il territorio italiano). Inoltre trattandosi di una donazione di plasma lo stesso potrà essere reso disponibile per tutte le altre indicazioni cliniche trasfusionali

Ancora una domanda. Nel Bergamasco i dati ufficiali si riferiscono ai decessi dei pazienti ricoverati o sottoposti a tampone. Ma i Sindaci in realtà rilevano una percentuale altissima ben distante dai valori statistici ufficiali. Poiché non sono stati inclusi i pazienti morti in casa o non diagnosticati e pertanto io le chiederai se quando o come si intenda, possibilmente, integrare questi dati e necessariamente fare un provvedimento e informare l'ISTAT in modo da poter ricalcolare le stime statistiche. Grazie

Credo che ISTAT abbia ben presente il problema, cercando una soluzione in tal senso

Sen CASTELLORE

Grazie professore, grazie del puntuale resoconto e del lavoro che avete svolto in tutto questo periodo perché se il nostro sistema sanitario ha retto è solo grazie a Voi. Proprio perché siete stati i primi a vedere i pazienti Covid io vorrei capire. Come facevate nel primo periodo il tracciamento dei contatti? E anche i tamponi come venivano scelte le persone da sottoporre al tampone?

IRCCS Policlinico San Matteo è una struttura sanitaria ospedaliera e non ha competenza territoriale; pertanto ha contribuito direttamente al tracciamento dei soggetti che si presentavano in pronto soccorso effettuando il tampone nasofaringeo sia ai ricoverati sia alle persone dimesse dal PS ed inviate in quarantena obbligatoria al proprio domicilio. Nelle prime quattro settimane dell'epidemia, la pressione nei pronto soccorsi (data la gravità della sintomatologia respiratoria in atto) ha di fatto portato alla effettuazione in tutti i PS della Regione Lombardia di moltissimi tamponi nasali.

Le ATS (Agenzie di Tutela della Salute) hanno svolto a seguito della individuazione di soggetto positivo le inchieste epidemiologiche risalendo ai contatti stretti del caso e sottoponendoli al tampone sia a livello territoriale che invitandoli negli ospedali. Il Laboratorio di Virologia Molecolare del San Matteo ha processato i tamponi nasofaringei ed i BAL inviati che ad oggi ammontano 33.600 con 7.860 positivi.

Se avete fatto da subito tamponi anche al personale sanitario?

NO, i tamponi sono stati riservati solo ai casi sospetti di COVID ed ai contatti stretti. Tale scelta è risultata obbligata dal numero impressionante di casi che si sono verificati nelle prime 5-6 settimane.

Se avevate degli interventi di isolamento anche dei positivi già programmati?

Ad ogni esito positivo del tampone effettuato in PS, se il paziente poteva rientrare presso la propria abitazione (sintomatologia che non richiedeva il ricovero), veniva predisposto direttamente dall'ospedale un isolamento obbligatorio dandone tempestiva comunicazione alla ATS.

E poi se i pazienti che arrivavano al pronto Soccorso e soprattutto alla Terapia Intensiva erano pazienti che avevano già fatto un trattamento antivirale o insomma un trattamento Covid a domicilio.

NO

Sen. MARINELLO

Grazie professore. Una domanda che è anche una curiosità. Gli asintomatici sviluppano anticorpi? E se SI si possono utilizzare nella plasmaferesi per utilizzare gli anticorpi nel plasma iperimmune?

Gli individui che vengono in contatto con il COVID19 e quindi vengono infettati possono o ammalarsi o subire l'infezione in maniera asintomatica. Questi individui, se non affetti da patologie che determinano immunodeficienza, sviluppano tutti gli anticorpi contro il virus e questa risposta si chiama immunità. L'organismo riconosce diversi antigeni del COVID e quindi produce tanti tipi di anticorpi che colpiscono diversi punti del virus; dapprima produce IgM dopo circa 7 giorni dall'inizio dei sintomi e poi produce IgG dopo circa 10-14 giorni dall'inizio dei sintomi. Quindi gli anticorpi sono tanti e prodotti in diversi tempi, ma solo una quota di IgG è efficace nel non permettere al virus di replicarsi e si chiama neutralizzante.

SI, i pazienti asintomatici che hanno subito l'infezione e posseggono gli anticorpi neutralizzanti possono donare per ottenere il plasma iperimmune. Andrà comunque valutata la quantità di anticorpi presenti e solo sopra un valore soglia potrà essere dato il via libera alla donazione.

Sen. ZAFFINI

Se il trattamento che avete fatto nei pazienti in sperimentazione con il plasma iperimmune è stato abbinato o affiancato ad altro tipo di trattamenti.

NO, il protocollo sperimentale aveva come obiettivo primario la valutazione della mortalità breve in terapia intensiva e come obiettivo secondario la valutazione dell'outcome, il miglioramento dei parametri respiratori ed infiammatori.

Sappiamo che l'OMS pone due pilastri per la fase 2 e per le successive – tracing e testing - volevo capire se a suo avviso gli strumenti di testing a disposizione sono quelli che conosciamo cioè se è possibile pensare di agire in uno screening profondo con gli strumenti di test molecolare e sierologico con il prelievo; cioè, insomma., voglio dire se lei ritiene che gli strumenti attualmente validati che sono il sierologico con prelievo e il molecolare classico tampone , lei ritieni che possano essere sufficienti nel momento in cui noi andremo a riaprire fabbriche, uffici pubblici, cioè rimetteremo in movimento milioni di persone, ecco se noi possiamo pensare di agire con questi due strumenti e se il sistema è in grado di sostenerli naturalmente nel momento in cui ne dovremo fare qualche milione.

SI, anche se il test molecolare (tampone nasofaringeo) subisce il vincolo della numerosità/die a seguito della bassa processività degli strumenti di analisi; situazione che invece non si presenterà per i test sierologici. Ritengo però utile sottolineare la necessità di un utilizzo diffuso (personalmente lo renderei obbligatorio) delle APP che traccino il singolo individuo.

Se. FERRARI

Sono molto contento che abbiano avuto la possibilità di illustrare il loro lavoro che hanno bene evidenziato. Mi pare interessante questa testimonianza anche per mettere luce sul ruolo degli IRCCS. Il San Matteo è un grande IRCCS, un Istituto Pubblico di lunga tradizione e mi pare che da questa esperienza, se non ho capito male, può trarre questi insegnamenti. Cioè che anche in una emergenza

come questa al territorio di riferimento, poi la scala è da verificare, serve che un IRCCS garantisca Ricerca, da qui viene, mi pare, il primo investimento del laboratorio – già di gennaio -, garantisca alta specializzazione nelle cure, da cui vengono le diverse sperimentazioni che il San Matteo sta facendo non ultima quella del plasma, da cui viene anche la capacità di individuare per esempio i test sierologici che fatti come sono fatti da Voi mettono nelle condizioni poi la potenziale cura del plasma di essere fatta su un'analisi precedente di quali e quanti anticorpi siano necessari perché la cura del plasma possa essere più efficace. Fino anche a quello di immaginare che tutto questo patrimonio di conoscenza sia di cura sia di ricerca sia in realtà un patrimonio da mettere in relazione con la medicina di territorio, perché immagino che se degli IRCCS che hanno una capacità così articolata di affrontare un'emergenza come questa si possono affiancare, formati bene, i nostri medici di base, forse in occasioni prossime saremo più in grado di sostenere questa emergenza. Questo mi sembra di aver capito, mi pare, interessante. Vorrei una conferma su questo, che non sia casuale che proprio un grande IRCCS Italiano, quindi un braccio pubblico del Sistema Sanitario diffuso, sia qui a portarci questa testimonianza.

L'atto di istituzione degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, IRCCS, li distingue dagli altri ospedali perché, "insieme a prestazioni di ricovero e cura dei malati, svolgono anche ricerca con lo scopo di migliorare l'assistenza clinica attraverso l'applicazione al letto del malato delle scoperte della ricerca sperimentale". Tali istituti sono caratterizzati da originalità ed unicità in Europa e nel mondo, poiché assolvono, tra l'altro, la funzione di longa manus del Ministero della Salute e delle Regioni nella tutela della salute e del cittadino per migliorare la cura delle malattie attraverso la ricerca "bench to bed", alimentata dalle priorità sanitarie del momento ("bed to bench") detta anche ricerca traslazionale. Adempiendo pienamente alla sua missione, l'IRCCS Fondazione San Matteo di Pavia è stato il primo IRCCS a mobilitarsi con le sue eccellenze assistenziali e di ricerca allo scoppio della epidemia Covid-19 in Lombardia e in Italia; trasferendo immediatamente il patrimonio di conoscenze acquisito in anni di ricerca a livello virologico, infettivologico, e intensivistico alla cura dei pazienti affetti da Covid-19. Il San Matteo è stato capace di approntare velocemente metodi diagnostici e approcci terapeutici innovativi, apprezzati e utilizzati poi a livello nazionale e internazionale.

Senatore COLLINA Presidente della Commissione

L'ultima slide che ci avete fatto intravedere è quella a cui io sono più interessato. Perché il tema è capire come a fronte dell'esperienza che è stata fatta in questa occasione qui, nell'occasione di questa emergenza, siamo in grado di intervenire, di investire per riplasmare il nostro Sistema Sanitario affinché un'altra emergenza (speriamo non accada) ma un'altra emergenza di questo tipo con queste caratteristiche, quindi Virus sconosciuto, impossibilità di intervenire con efficacia, ecc... Ci consenta di essere in grado di sapere un po' di più come comportarci e quindi anche a fronte di quelli che saranno i prossimi investimenti importanti che verranno fatti con il prossimo Decreto, si parla di circa 3 miliardi, per la sanità. Ecco un conto è affrontare l'emergenza, un conto è affrontarla con progettualità, previsione, rispetto alla spesa di questi fondi che ci devono dare una prospettiva di essere utilizzati con

efficacia per il futuro e non solamente, come dire, in modo puntuale e utile oggi ma che poi non rientrano in una progettualità più ampia e più vasta.

Se nella fase iniziale del Covid il ruolo del management è stato spesso schiacciato tra la politica e le dinamiche di produzione, risulta sempre più evidente che le nuove risorse messe a disposizione per il SSN richiedano forti capacità di gestione con scelte organizzative e innovazioni: sotto questo profilo, non basta aver previsto un investimento e lo stanziamento di risorse aggiuntive. Oltre all'autorevolezza acquisita sul campo nell'allocazione delle risorse, nella nuova fase il ruolo del management di 'rimettere tutto insieme' si può incardinare meglio nella capacità di farsi interpreti, promotori e guida delle strategie emergenti e di esperti in gestione del cambiamento con il superamento degli ostacoli all'innovazione: le sfide del futuro, dalla digital transformation ai nuovi modelli organizzativi, aumentano il fabbisogno di management. In questo periodo è aumentata la consapevolezza dei professionisti di essere parte di un'organizzazione aziendale dove nessuno può farcela da solo. Allo stesso tempo, il management si deve rendere protagonista di un vasto programma di coinvolgimento di tutte le componenti professionali verso obiettivi di cambiamento organizzativo. Le minacce più grandi in questo momento sono: tornare come prima, farsi dettare l'agenda da interessi corporativi o ideologici. Le opportunità sono di cogliere l'emergenza sanitaria come leva decisiva per il cambiamento e di rendersi protagonisti dell'agenda del futuro del SSN mantenendo e valorizzando la flessibilità gestionale dimostrata in questo periodo (fisarmonica, cubo di Rubik, meta-management). Questo stress test di sistema deve riuscire ad essere orientato verso interventi prioritari che derivano da una conoscenza più approfondita del sistema rispetto a quello che è successo nella gestione dell'emergenza Covid con una focalizzazione ad acquisire evidenze ed elementi sulle capacità/potenzialità di flessibilità rispetto a:

- cosa ho imparato di più dal sistema (dopo stress test)
- quale è lo stato attuale (effetto scongelamento)
- cosa prevedo per il futuro (opportunità e minacce, Swot Analysis)

Dott. Carlo Nicora
Direttore Generale IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
Medico Sanità Pubblica