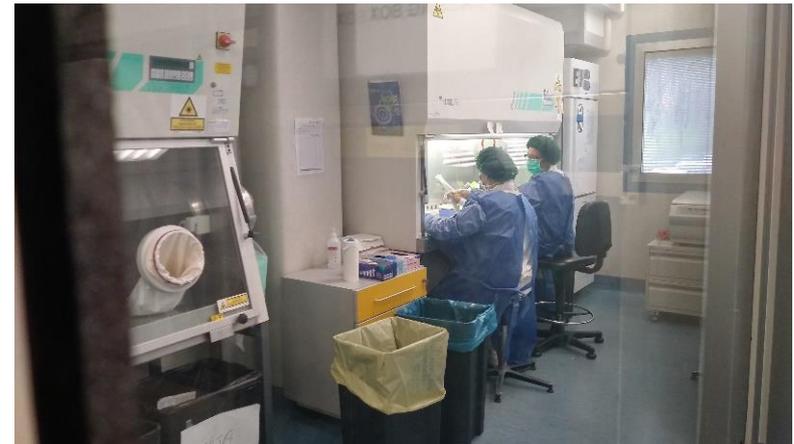
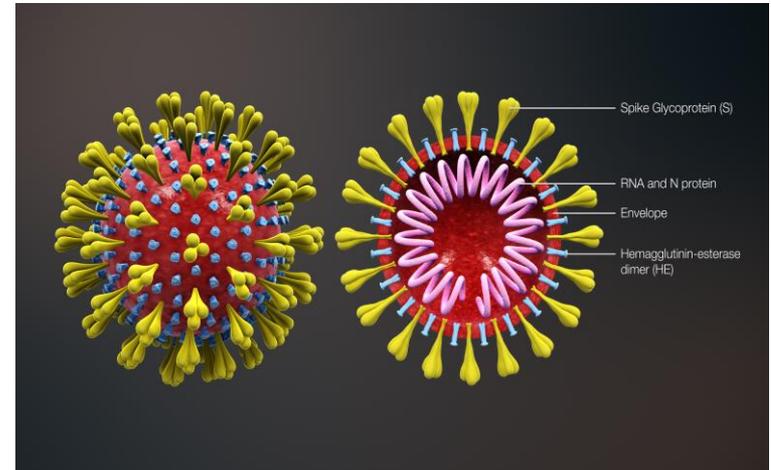


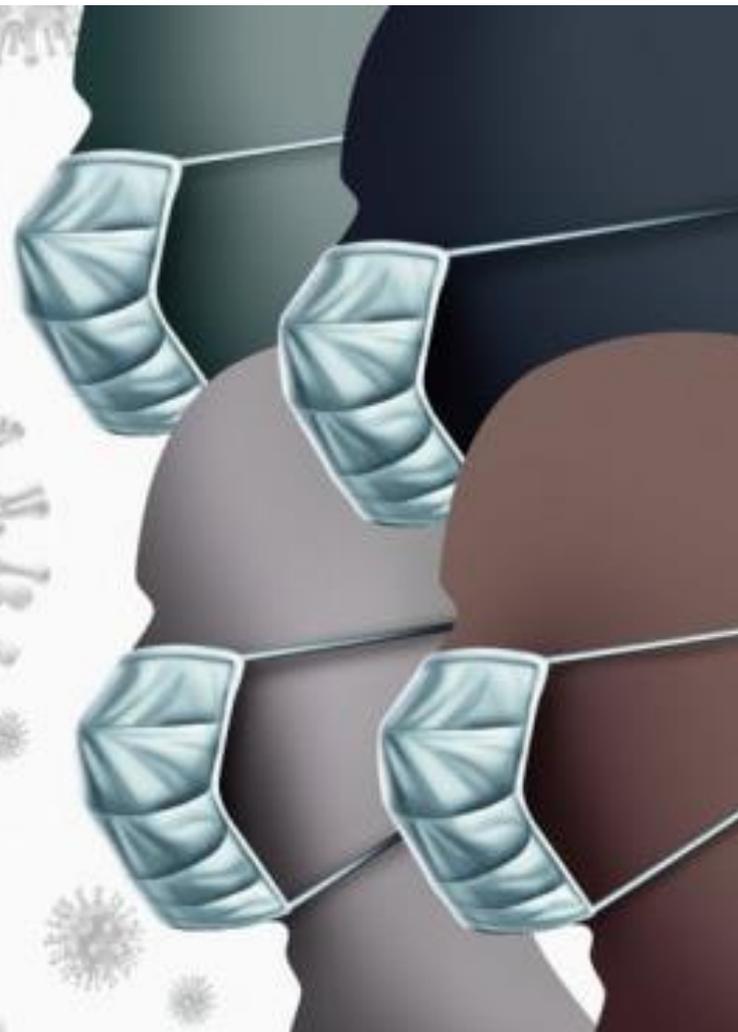
IRCCS Policlinico San Matteo PV: emergenza Coronavirus



IRCCS San Matteo PV: emergenza Coronavirus

La data di inizio dell'epidemia COVID19 nel mondo Occidentale è fissata nella **notte tra il 20 ed il 21 Febbraio 2020** quando un paziente ricoverato al Ospedale di Codogno (Lodi), Lombardia, è risultato positivo al nuovo coronavirus SARS CoV2, come confermato da tests indipendenti eseguiti presso l'Ospedale Sacco di Milano e il **Policlinico San Matteo di Pavia**

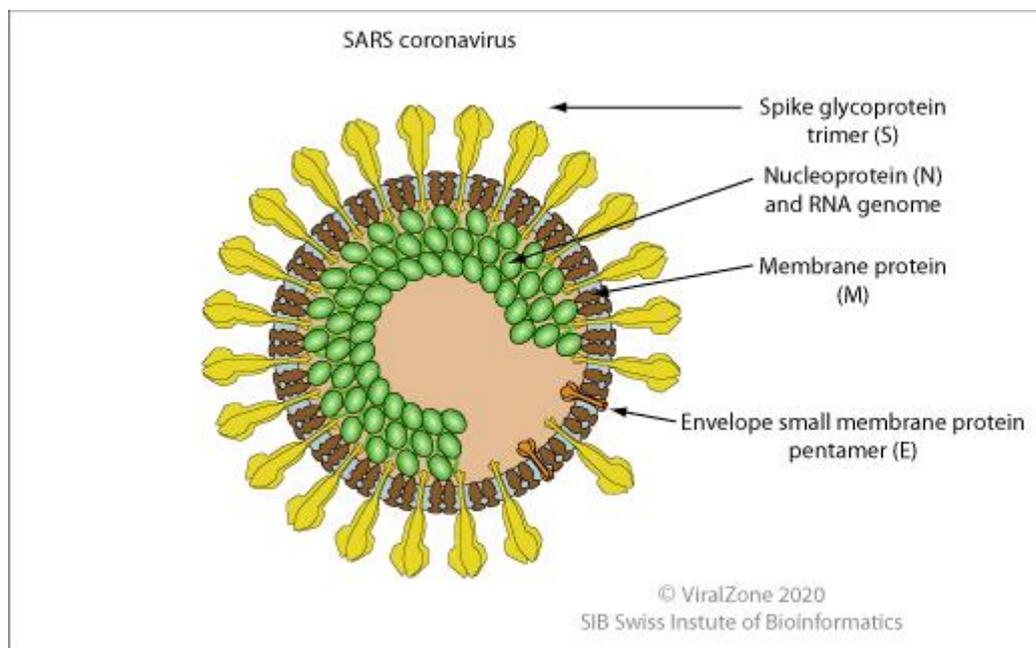
Il dato immediatamente preoccupante è stato che il **“paziente1”** non aveva viaggiato ne aveva avuto contatti diretti con viaggiatori COVID19-positivi di ritorno dalla Cina.



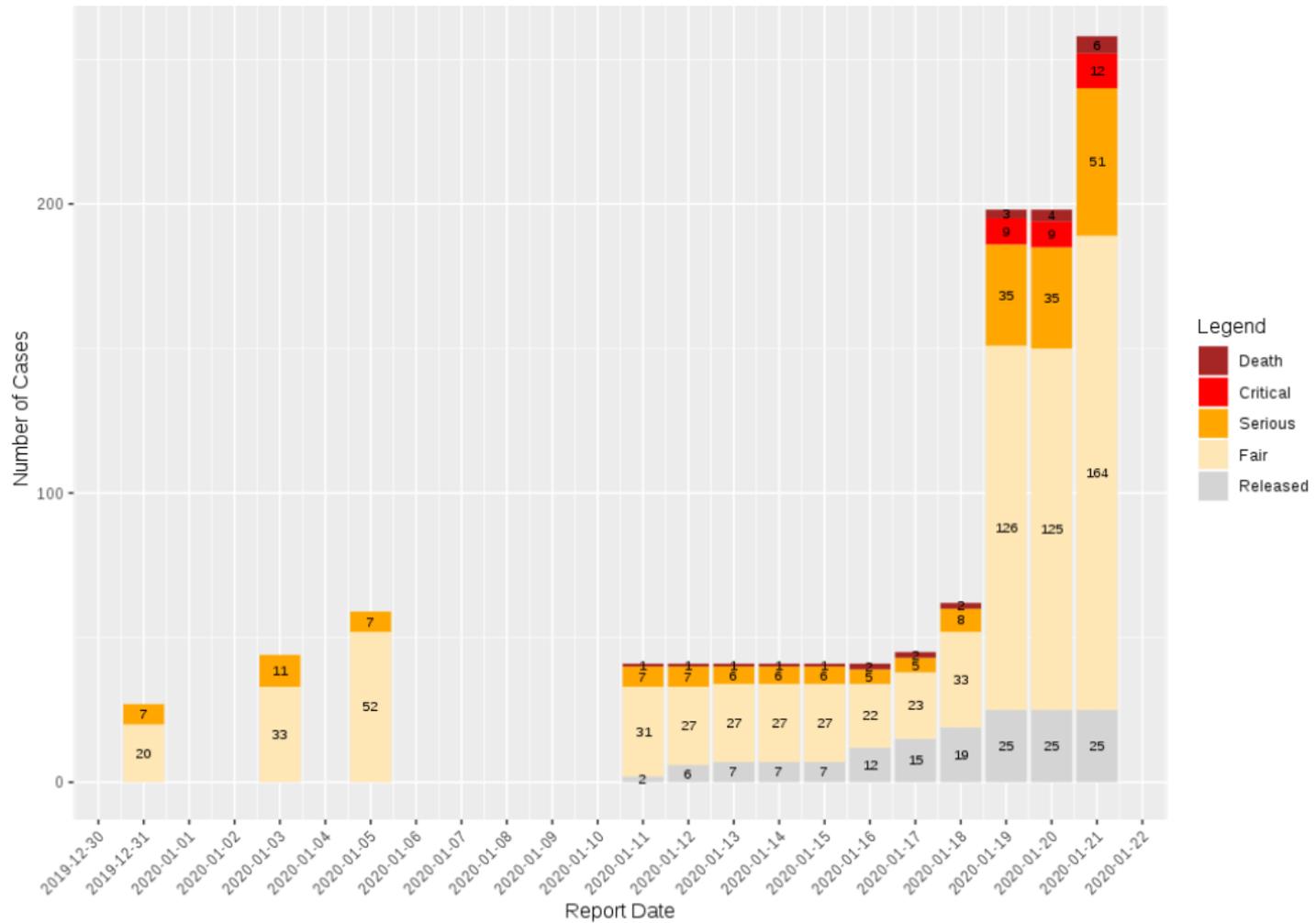


**“un virus è una brutta notizia
avvolta in una proteina”**

Peter Medawar



Wuhan Municipal Health Commission



Data Source: Wuhan Municipal Health Commission (listed in the source code)
 Note: The condition "Critical" was added on 2020-01-19.

file:///C:/Users/.../2020/01/1024px-2019-nCoV-in-Wuhan.svg.png

Posta
📅 Calendario
👤 Contatti

✍️ **Bozze** [9]
🗑️ **Elimina elementi** (1)
📁 **Posta in arrivo** (10823)
📁 Posta indesiderata
📁 Posta inviata

Novel coronavirus Wuhan-China -2: ECDC assessment, WHO update EVD-LabNet [evdlabnet@erasmusmc.nl]

Inviato: venerdì 10 gennaio 2020 11:46

A: [Baldanti Fausto](#)

Novel coronavirus Wuhan-China: ECDC threat assessment, WHO update

Dear EVD-LabNet members,

A first follow-up on yesterday's e-mail about the emergence of a novel human coronavirus in China.

The ECDC has published a threat assessment which can be found [here](#).

WHO has published a new statement which can be found [here](#).

best wishes Chantal



THREAT ASSESSMENT BRIEF

Pneumonia cases possibly associated with a novel coronavirus in Wuhan, China

9 January 2020

Event background

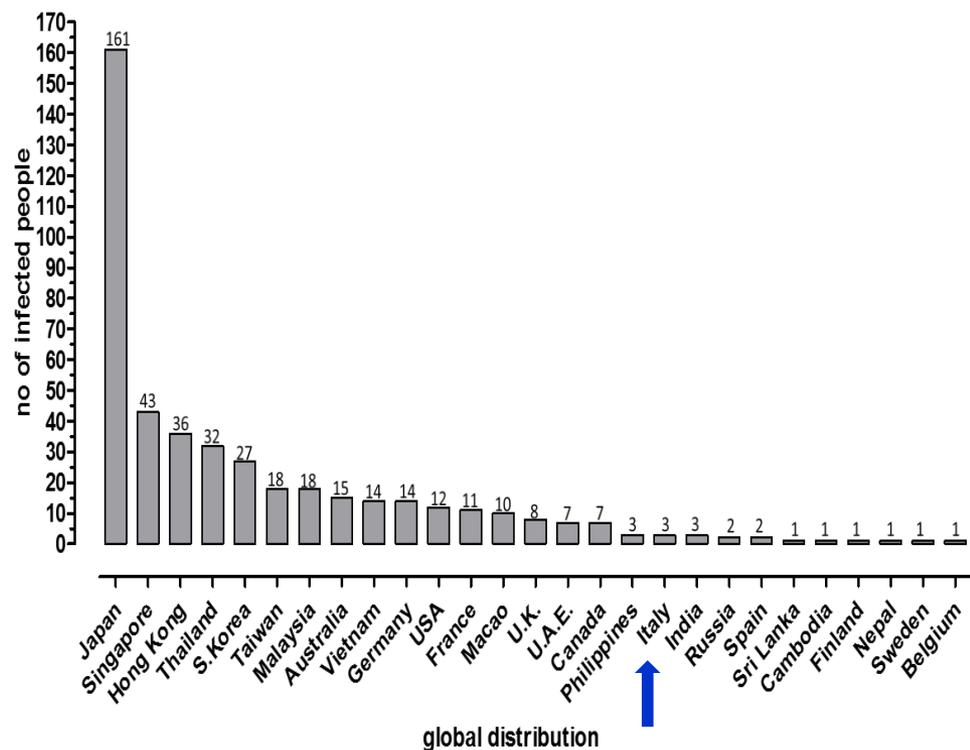
On 31 December 2019, the [Wuhan Municipal Health Commission](#) reported a cluster of 27 pneumonia cases of unknown aetiology, including seven severe cases, with a common reported link to Wuhan's South China Seafood City market (a wholesale fish and live animal market selling different animal species). The cases showed symptoms common to several respiratory diseases such as fever, dyspnoea, and radiological tests compatible with bilateral lung infiltrative lesions. Authorities placed all cases under isolation, initiated contact tracing activities and applied hygiene and environmental sanitation activities at the market, which was closed to the public on 1 January 2020. Preliminary investigations suggested viral pneumonia, meanwhile analyses were performed to identify the pathogen. According to the Chinese authorities, no significant human-to-human transmission has been observed. No cases among healthcare workers have been reported.

By 5 January 2020, [Chinese authorities](#) had reported 32 additional pneumonia cases of unknown aetiology in Wuhan with dates of onset ranging from 12–29 December 2019. This adds up to 59 cases, seven of which are severely ill. Contact tracing activities have identified 163 close contacts. Laboratory investigations have ruled out seasonal and avian influenza viruses, adenovirus, SARS and MERS coronaviruses as the causative agents of these cases. Environmental cleaning of the South China Seafood City market has been completed and further hygiene investigations are ongoing.



Laboratorio di Virologia Molecolare

un lavoro iniziato molto prima



- ✓ 15/gen/2020 **Laboratorio di Virologia**: comunicato a RL la possibilità di diagnosi di un potenziale caso di infezione con duplice approccio:
 - sviluppo di saggi real-time RT PCR sulla base della sequenza genetica del nuovo virus (ancora senza nome) rilasciata dai colleghi Cinesi sulle reti WHO e ECDC (di questi tests, due sulla base di suggerimenti ECDC ed **uno di disegno del San Matteo**).
 - sviluppo di un saggio pan-coronavirus con sequenza genica per identificazione del ceppo
- ✓ dal 24/gen-18/feb **effettuati test su tamponi nasali di 69 casi sospetti** (persone di rientro da recente viaggio in Cina) **risultati tutti negativi**

giovedì 20.02.2020 h. 20:00

IRCCS San Matteo Pavia



UO Virologia



Paziente 1 in Lombardia
Ospedale di Codogno

**3 PCR e sequenziamento
positivi per COVID 19**

- ✓ nella notte tra 20-21/feb un campione di un paziente (*caso 1*) ricoverato al Ospedale di Codogno (Lodi), Lombardia, è:
 - risultato **positivo al nuovo coronavirus SARS CoV2** (metodo **real-time RT PCR**) come confermato da tests indipendenti eseguiti sia all'Ospedale Sacco di Milano che presso **Laboratorio di Virologia** del San Matteo di Pavia
 - ulteriore conferma mediante **metodica di sequenziamento molecolare** (sviluppata dal **Laboratorio di Virologia**)
- ✓ 21/feb/2020 invio al I.S.S. della **sequenza genica ottenuta**
- ✓ dal 21/feb/2020 laboratorio **attivo h24 da lunedì-domenica** in grado di analizzare **fino a 800 tamponi/die**



sabato 22/feb/2020: 2° giorno al San Matteo

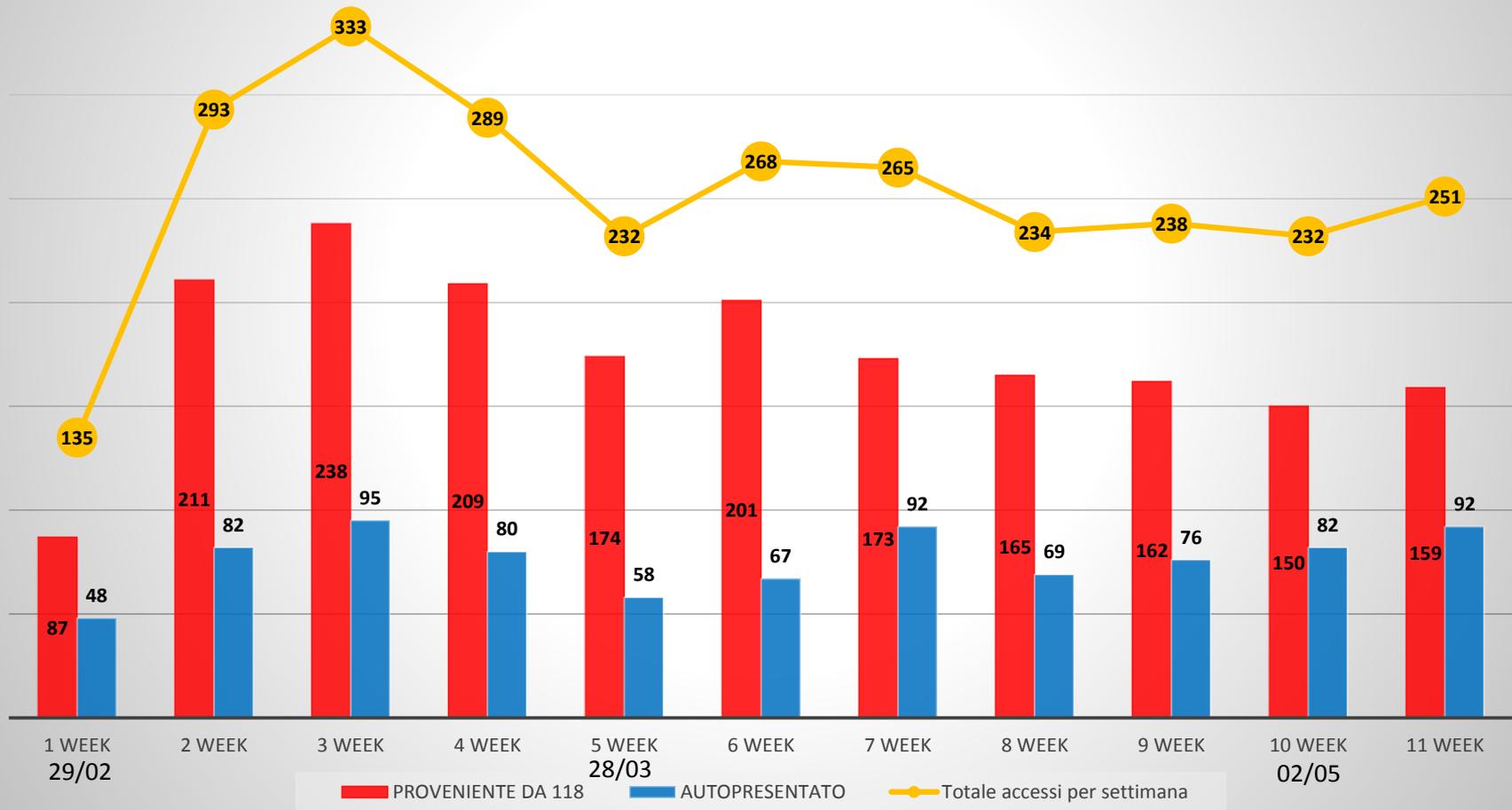
Rianimazione 1

	Paziente	Sesso	Età	Data ricovero	Ora ricovero	Provenienza	Comune di Residenza	Prov.	Data Tampone	Risultato
1	G.G.	M	75	21/02/2020	16:45	IRCCS San Matteo	Codogno	LO	21/02/2020	positivo
2	D.R.	F	32	22/02/2020	05:03	Ospedale Cremona	Sesto ed Uniti	CR	21/02/2020	positivo
3	M.M.	M	37	22/02/2020	06:00	Ospedale Codogno	Codogno	LO	20/02/2020	positivo

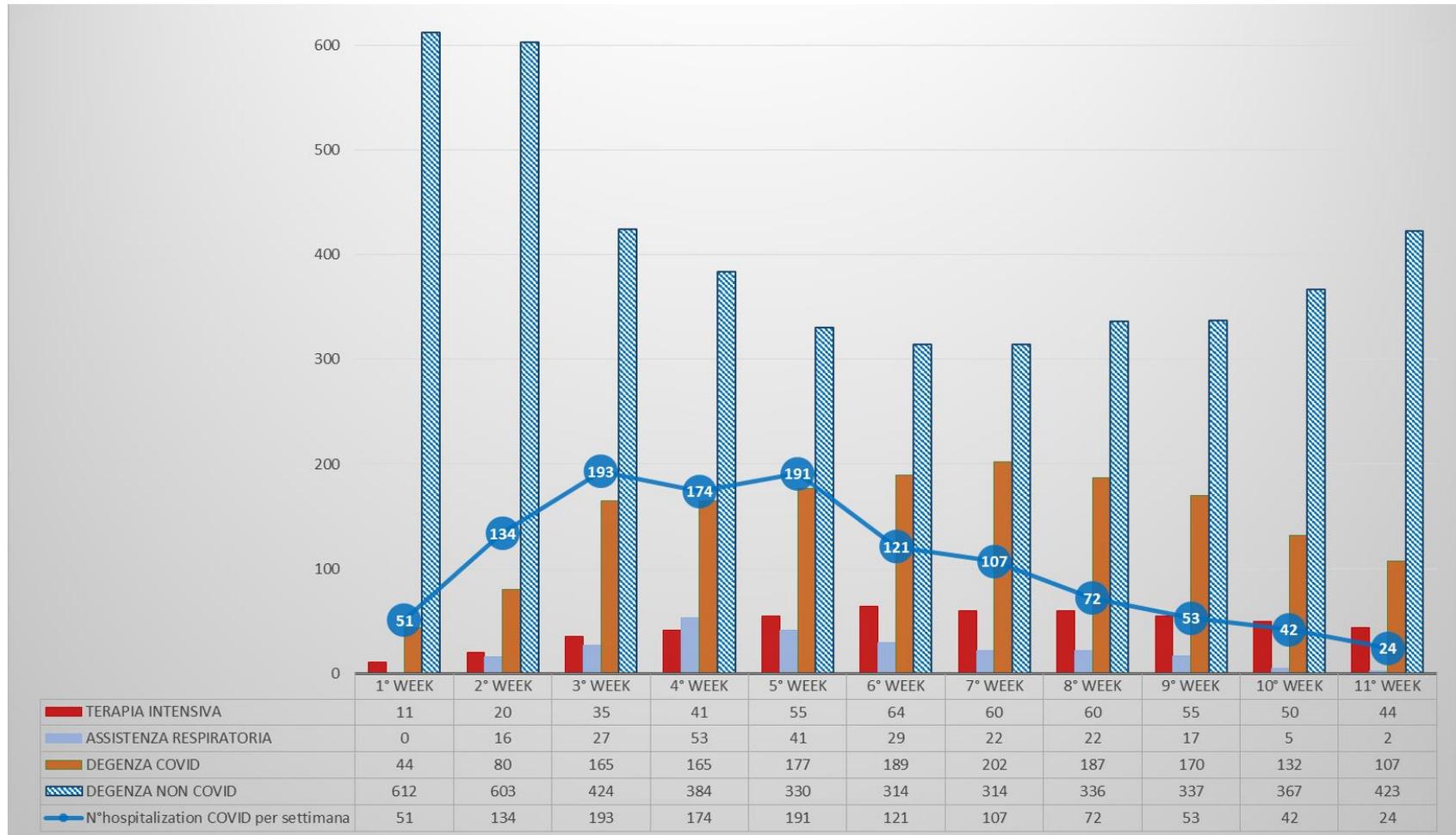
Malattie Infettive

	Paziente	Sesso	Età	Data ricovero	Ora ricovero	Provenienza	Comune di Residenza	Prov.	Data campione	Risultato
4	P.N.	F	27	22/02/2020	05:31	IRCCS San Matteo	Castiglione d'Adda	LO	22/02/2020	positivo
5	F.L.	M	29	22/02/2020	05:35	IRCCS San Matteo	Castiglione d'Adda	LO	22/02/2020	positivo
6	G.D.	F	57	22/02/2020	11:36	IRCCS San Matteo	Pieve Porto Morone	PV	21/02/2020	positivo
7	S.A.	M	65	22/02/2020	11:41	IRCCS San Matteo	Pieve Porto Morone	PV	21/02/2020	positivo
8	B.G.	M	78	22/02/2020	15:46	IRCCS San Matteo	S. Cristina e Bissone	PV	22/02/2020	positivo
9	B.B.	M	58	22/02/2020	19:07	IRCCS San Matteo	Garlasco	PV	22/02/2020	positivo
10	R.L.	F	44	22/02/2020	20:52	Ospedale Codogno	Pavia	PV	22/02/2020	positivo
11	P.M.	F	66	22/02/2020	22:52	IRCCS San Matteo	Castiglione d'Adda	LO	22/02/2020	positivo

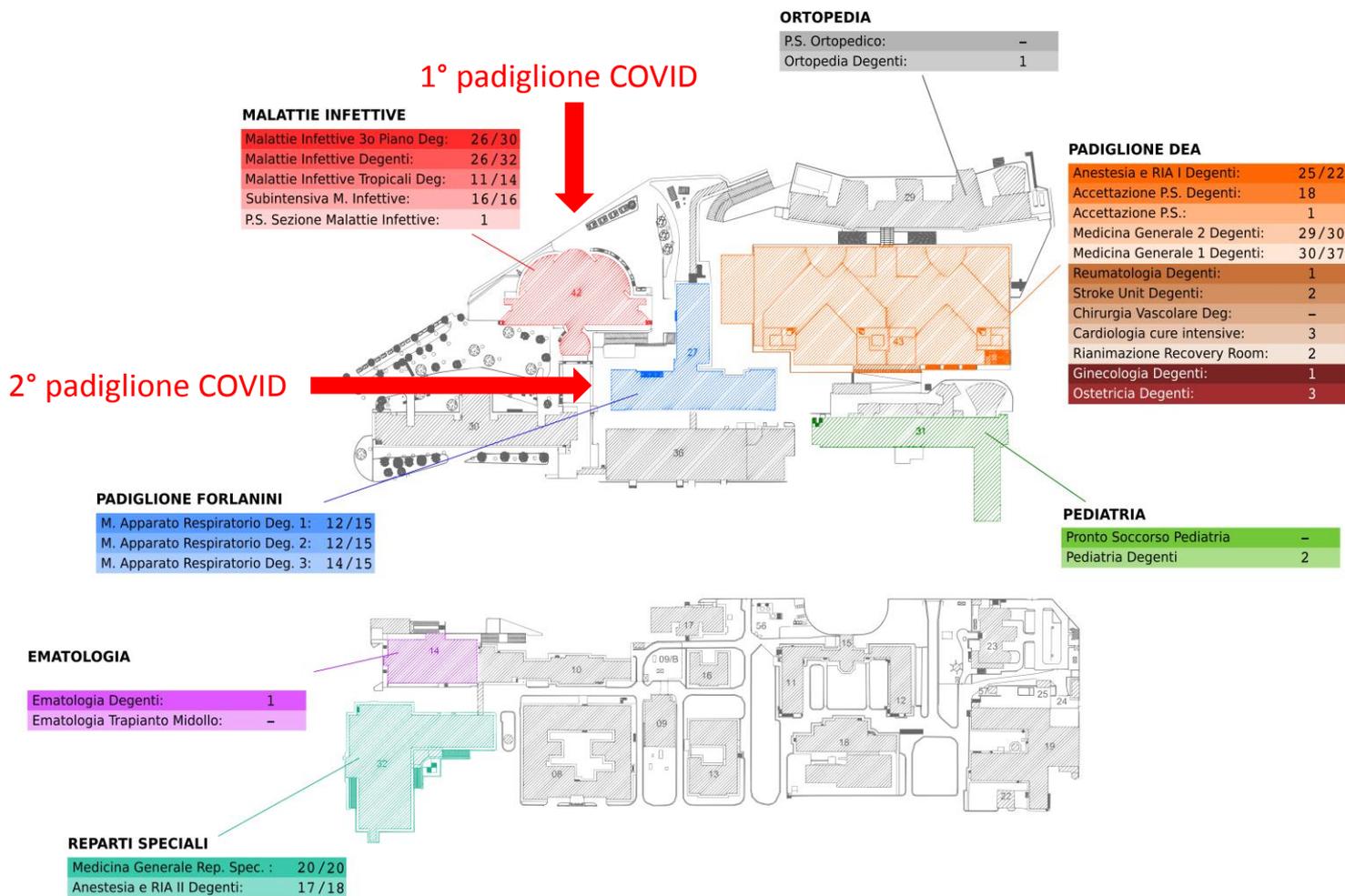
N° ACCESSI Pronto Soccorso COVID (N = 2.770) per provenienza, per settimana, cumulativo inizio 22/02; 1 week 29/02; 11 week 09/05



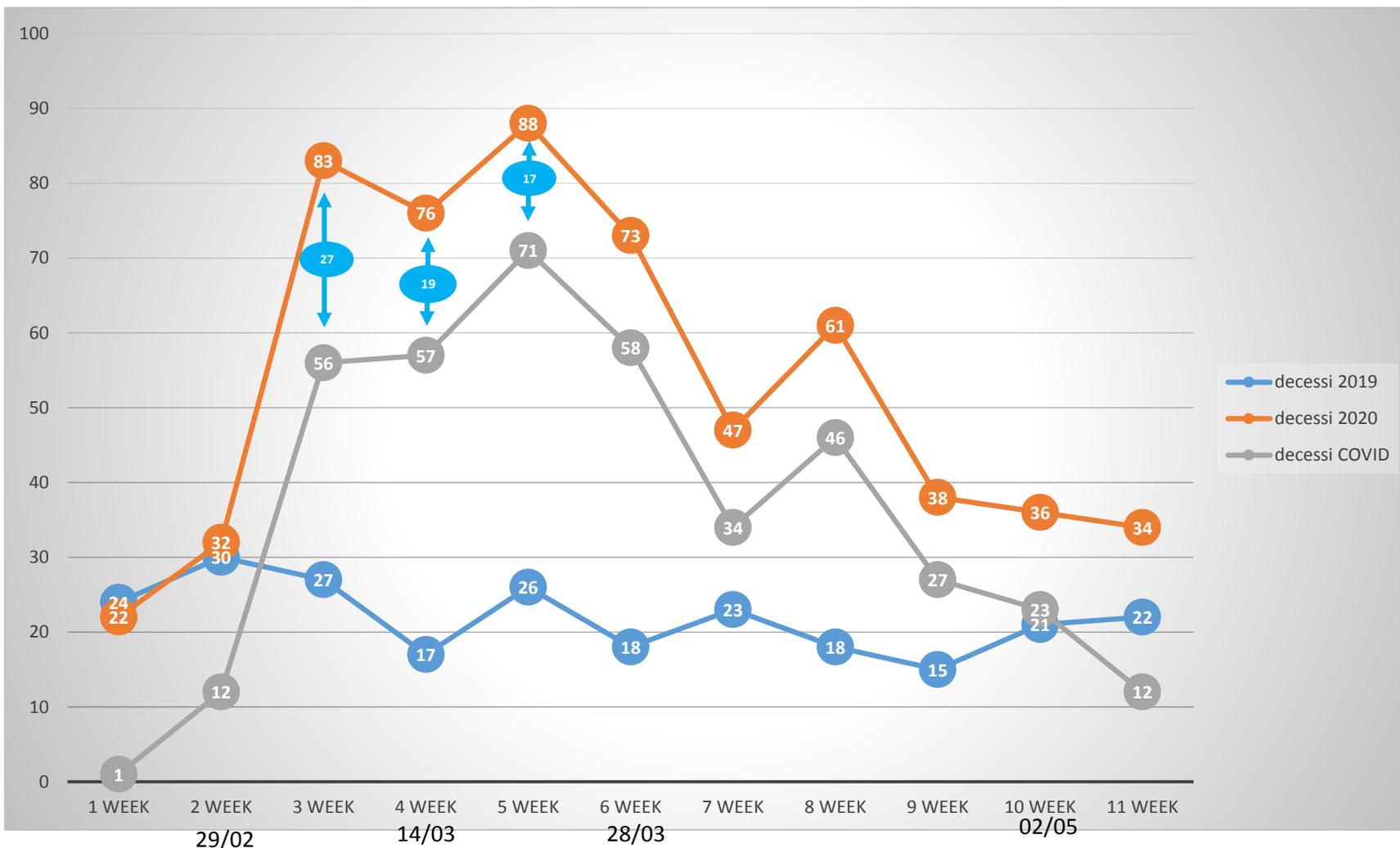
Pazienti ricoverati COVID (N=1.162) suddivisi per tipologia posto letto, settimana, cumulativo; inizio 22/02; 1 week 29/02; 11 week 09/05



Emergenza COVID: IRCCS Policlinico San Matteo PV cambia



San Matteo PV: Decessi 2019 vs Deceduti COVID





Plasma Iperimmune: una opportunità terapeutica *com'è nata l'idea*



- ✓ 22 feb - 1° giorno pandemia: 11 pazienti ricoverati (3 T.I.; 8 Mal.Inf.)
- ✓ 4°-6° settimana (15mar-04apr) max 300/die (66 T.I.; 234 Mal. Inf.)
- ✓ 2°-3° settimana (29feb-14mar) sono usciti dall'ospedale **145 pazienti COVID-19** di cui **66 (46%) dimessi al domicilio** e **78 (54%) deceduti**
- ✓ i ricercatori/clinici nella prima decade, a fronte di una mortalità intraospedaliera mai vista prima, presentano il 16/03/2020 al Comitato Etico di Pavia un protocollo di studio sull'utilizzo del **plasma iperimmune in pazienti critici affetti da COVID-19**
- ✓ il 17/03/2020, in seduta straordinaria, il C.E. di Pavia approva il **protocollo di studio del IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia**
- ✓ P.I. Dott. Cesare Perotti; strutture partecipanti IRCCS Policlinico San Matteo Pavia e ASST Mantova



Plasma Iperimmune: il protocollo di studio del Policlinico San Matteo



- ✓ **il plasma donato da soggetti convalescenti/guariti** è stato utilizzato fin dall'inizio del secolo scorso ma ha ricevuto un crescente interesse nella terapia della MERS (Middle East Respiratory Syndrome da coronavirus), nella influenza aviaria (H1N1 e H5N1), nella SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) e nella infezione da Ebola;
- ✓ vari ricercatori hanno segnalato **un effetto positivo in termini di riduzione della carica virale, della risposta infiammatoria alle citochine e della mortalità**.
- ✓ varie opinioni di esperti sul controllo dell'infezione suggeriscono **l'utilizzo di plasma da convalescente nei casi di pazienti critici** in cui i presidi terapeutici alternativi si dimostrino inefficaci o controindicati

Al IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia è stato quindi attivato (17/03) e concluso (08/05) il protocollo di studio:

Plasma da donatori guariti dalla malattia da nuovo coronavirus 2019 (covid-19) come terapia per i pazienti critici affetti da covid-19



Plasma Iperimmune: il protocollo di studio del Policlinico San Matteo



I ricercatori hanno pensato quindi di studiare l'effetto della immunizzazione passiva (plasma iperimmune) somministrando anticorpi specifici contro il Coronavirus contenuti nel plasma ottenuto dai soggetti guariti\ convalescenti, tenuto conto che:

- ✓ dalla revisione della letteratura, l'uso di plasma da donatori convalescenti potrebbe avere un ruolo terapeutico, senza gravi eventi avversi nei pazienti critici affetti da COVID-19;
- ✓ la possibilità di disporre di donatori locali offre il valore aggiunto di dare una immunità specifica acquisita contro l'agente infettivo proprio del ceppo locale,
- ✓ la raccolta del plasma mediante procedura di plasmaferesi con rapidità ed efficacia, permette di infonderlo immediatamente al paziente critico (in questa fase epidemia possibilità terapeutica ulteriore)
- ✓ ad oggi non esistono studi in letteratura che ne dimostrino la fattibilità e l'efficacia nell'ambito dell'epidemia mondiale di SARS-CoV-2.

Plasma Iperimmune: protocollo di studio



Inclusion criteria

1	Age ≥ 18 years
2	Positive SARS-CoV-2 RT-PCR on nasal swab or deep respiratory sample
3	Diagnosed with moderate-to-severe ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) for ≤ 10 days, according to Berlin definition: <ol style="list-style-type: none">New or worsening of respiratory symptoms within a week of a known clinical insult;Radiological imaging (CT, RX, Ultrasound) of bilateral pulmonary opacities not fully explained by effusion, lobar or pulmonary atelectasis, or nodules;Respiratory failure not fully explained by heart failure or fluid retention$PaO_2 / FiO_2 \leq 200$ mmHg with PEEP (or CPAP) ≥ 5 cmH₂O
4	Increase in the PCR value of approximately 3.5 times the upper reference limit or above 18 mg / dl
5	Need for mechanical ventilation and / or CPAP
6	Patients who signed the informed consent. If there is no possibility of obtaining informed consent for the clinical condition (e.g. patients sedated and treated for acute respiratory failure and consequent mechanical ventilation), the patient's consent will be assumed until manifestly stated otherwise.

Exclusion criteria

1	Diagnosis of moderate-severe ARDS for > 10 days
2	Patients with proven hypersensitivity or allergic reaction to blood products or immunoglobulins
3	Manifest unwillingness to participate

Disegno dello studio

- Studio proof of concept interventistico a singolo braccio 1 stadio di Fleming
 - mortalità intraospedaliera 15%
 - riduzione attesa della mortalità 5%
- 46 pazienti arruolati
- Coorte osservazionale da Pavia Covid Registry: 20 pazienti



Plasma Iperimmune: il protocollo di studio del Policlinico San Matteo



Primary endpoint:

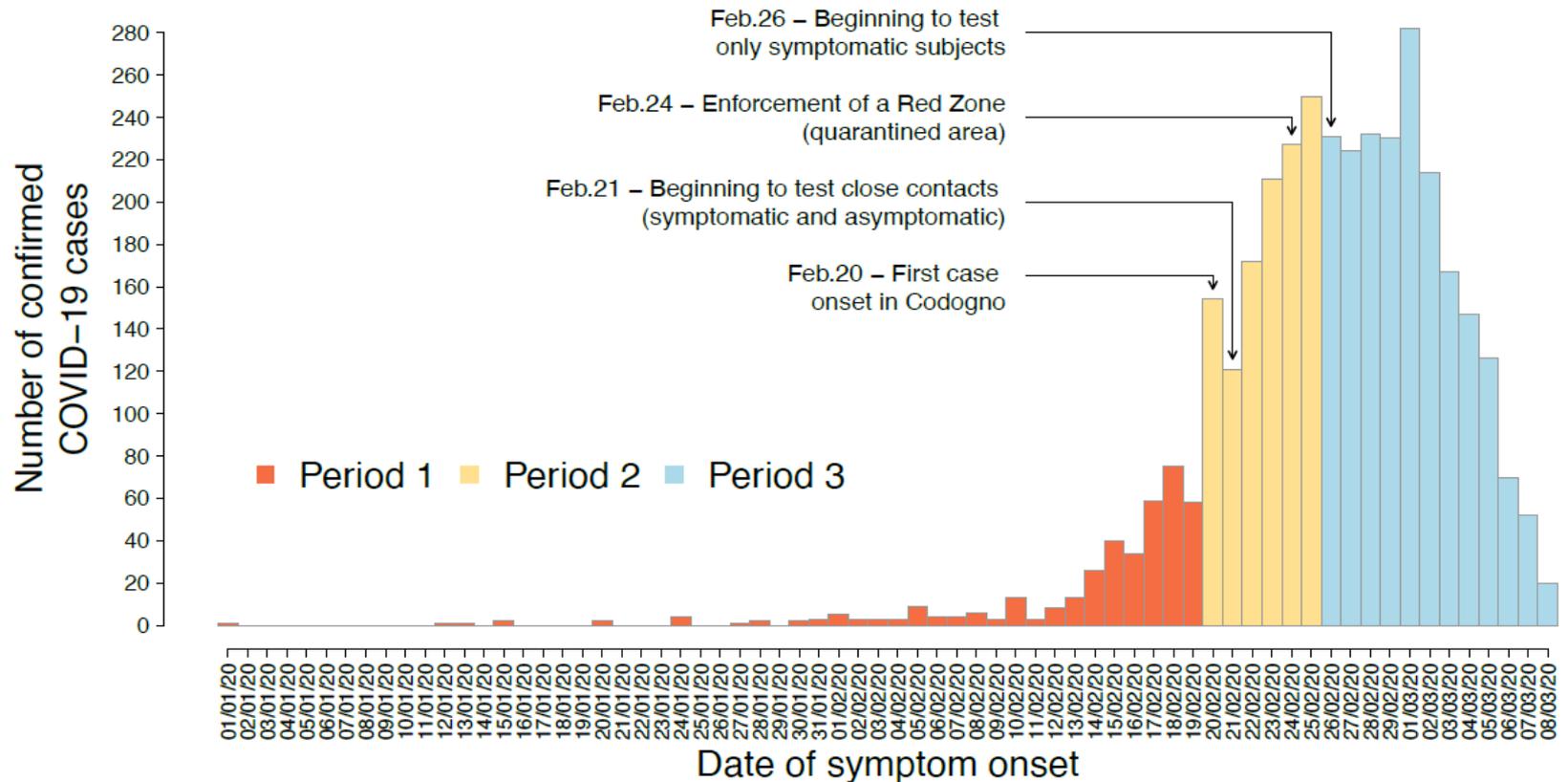
- mortalità breve osservata 6%
(1 su 15)
- mortalità attesa 15%
(1 su 6)
- mortalità osservata nella
coorte 30% (I.C. 18%-46%)
(1 su 3)

Secondary endpoint:

- svezzamento da CPAP 26/30 (tempo
medio di 2 die IQR 1-5)
- estubato 3/6 (tempo medio di 2 die
IQR 1-5)
- ECMO 2 pazienti (1 giorno e 6 giorni)
- Pao₂/Fio₂: differenza day1-da7 112
(82 to 142)
- RX infiltrati multilobari: -23%
- Parametri infiammatori:
miglioramento
- Carica virale (U)[°]: differenza day1-da7
-3,5 (-6,2 to -0,8)

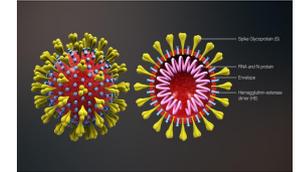
The early phase of the CPVID-19 outbreak in Lombardy, Italy

Cereda D^{1*}, Tirani M^{1,2*}, Rovida F^{3*}, Demicheli V⁴, Ajelli M⁵, Poletti P⁵, Trentini F⁵, Guzzetta G⁵, Marziano V⁵, Barone A⁶, Magoni M⁷, Deandrea S², Diurno G¹, Lombardo M⁸, Faccini M⁴, Pan A⁹, Bruno R^{10,11}, Pariani E¹², Grasselli G^{13,14}, Piatti A¹, Gramegna M¹, Baldanti F^{3,11#}, Melegaro A^{15,16#}, Merler S^{5#}





perché un Test sierologico per la ricerca di anticorpi anti SARS-COV2 (anti S1-S2) IgG



Cosa succede quando COVID 19 incontra un soggetto sano e lo infetta:

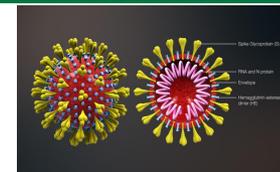
- l'elemento più importante per il COVID, una volta arrivato nelle vie respiratorie, è l'ingresso nelle cellule per poi replicarsi
- se il virus non entra nella cellula di fatto non riesce a duplicarsi e quindi sancisce la NON sopravvivenza della sua specie
- questo è anche il concetto alla base della costruzione dei vaccini; ma ad oggi non esiste ancora un vaccino contro il Covid (cioè la capacità di produrre anticorpi che neutralizzano il virus)
- 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;**

Quindi in una strategia differenziata e vincente contro il COVID, in attesa di un vaccino e/o di terapia specifica, occorre:

- ✓ **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).



perché un Test sierologico per la ricerca di anticorpi anti SARS-COV2 (anti S1-S2) IgG



Nelle fasi iniziali della malattia (incubazione di 0-14 gg e nella fase dei sintomi cioè malattia in atto) **i test sierologici non sostituiscono i Tamponi nasali** che certificano se una persona è *infetta e contagiosa*.

I test sierologici si dividono in:

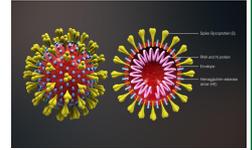
Test rapido-qualitativo: basta una **goccia di sangue** ottenuta pungendo un dito; il Ministero della salute con circolare del 03/04/2020 ha specificato che il risultato qualitativo non è indicativo di infezione acuta in atto e per ragioni di possibile cross-reattività con altri coronavirus umani, il risultato qualitativo potrebbe non essere specifico per COVID 19

Test di laboratorio-quantitativi: viene effettuato attraverso un **normale prelievo di sangue**; Questi test misurano la quantità (valore) di anticorpi presenti nel sangue (IgM e IgG); sono presenti durante la fase dei sintomi (malattia) ed alla guarigione:

- Test quantitativi che misurano il **valore totale di anticorpi** (IgM+IgG) 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 tra le IgG 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** in quanto riconoscono elementi chiave della proteina Spike (S1/S2) e quindi con alta probabilità da ritenersi immuni verso la malattia



Regione Lombardia: Test sierologico per la ricerca di anticorpi NEUTRALIZZANTI anti SARS-COV2 (anti S1-S2) IgG



La Regione Lombardia aderisce allo studio sieroepidemiologico proposto ad Ministero della Salute sulla popolazione generale (studio finalizzato a caratterizzare le differenze di sieroprevalenza tra le varie fasce di età, di localizzazione territoriale e di professione).

Nell'attuale condizione di *lockdown* (22/04/2020), in Regione Lombardia:

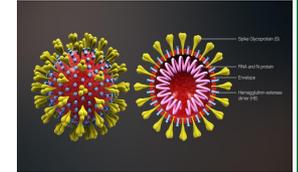
- ✓ sono stati definiti i percorsi di re-ammissione al lavoro/sociale di soggetti con diagnosi accertata di COVID-19 (quarantena obbligatoria) che a conclusione della quarantena dopo 14 gg di clinica silente, risultano negativi a doppio tampone;

Nel percorso di riduzione graduale delle misure di contenimento del contagio, vi è la necessità di valutare la popolazione ancora suscettibile al virus. Pertanto il test sierologico in Lombardia è stato, in fase iniziale, proposto a:

- in una quota di popolazione che si trova in isolamento fiduciario al domicilio (quarantena fiduciaria: soggetti sintomatici ma NO contatto con caso; contatti di caso sintomatico; contatti di caso asintomatico) i quali NON hanno effettuato tampone nasofaringeo
 - operatori sanitari ad integrazione del programma di monitoraggio/screening
- ✓ inizio screening 23 aprile 2020



Regione Lombardia: Test sierologico per la ricerca di anticorpi anti SARS-COV2 (anti S1-S2) IgG al 20 maggio 2020 effettuati **113.724** test



SOGGETTI IN QUARANTENA FIDUCIARIA (non hanno effettuato Tampone nasofaringeo)

Test sierologici per ricerca **anticorpi anti SARS-COV2 IgG** (anti S1-S2) effettuati a queste macrocategorie:

- 1) soggetti sintomatici, con quadri simil influenzali, segnalati da MMG/PLS/CA ad ATS che NON presentano in anamnesi evidenza di contatto con caso
- 2) contatti di caso sintomatico, identificati da ATS a seguito di indagine epidemiologica
- 3) contatti di caso asintomatico, identificati da ATS a seguito di indagine epidemiologica

Test totali effettuati al 20 maggio 2020

41.911

Positivi

13.401

32,0%

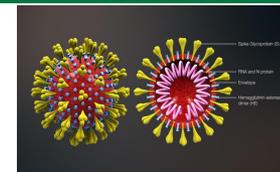
Considerazioni:

a) esiste un **gradiente discendente** che coinvolge le diverse **ATS**: si conferma **ATS Bergamo con valori oltre il 55%**; **ATS Montagna tra il 45-50%**; **ATS Val Padana e Brescia tra 35-40%**

c) si conferma pertanto che le **misure di quarantena fiduciaria** hanno rappresentato un ottimo sistema per la prevenzione della diffusione, isolando mediamente per ogni soggetto infetto due soggetti con sintomatologia suggestiva o contatti ma risultati poi non infetti



Regione Lombardia: Test sierologico per la ricerca di anticorpi anti SARS-COV2 (anti S1-S2) IgG al 20 maggio 2020 effettuati **113.724** test



OPERATORI SANITARI (programma di screening COVID-19)

Obiettivo del programma di screening individuare gli operatori del SSR fre COVID-19 (guariti ma non noti per positività a Sars Cov2 o non infetti)
popolazione inclusa: operatori sanitari del SSR; **sono esclusi** dal test sierologico gli operatori rientrati al lavoro dopo esecuzione di doppi tamponi con esito negativo

Test totali effettuati al 13 maggio 2020

71.813

Positivi

8.585

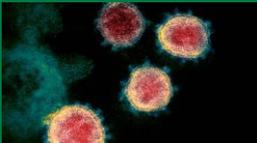
12,0%

Considerazioni:

a) si conferma una **limitata sieroprevalenza MEDIA** negli operatori sanitari

b) in attesa di dati di siero prevalenza di popolazione **possiamo supporre che tale** rifletta la circolazione del virus nelle diverse zone geografiche della lombardia, con alcune differenziazioni: nella **ATS Bergamo 25-30%, ATS Brescia e Valpadana 15%**

c) in conclusione da questi dati preliminari risulta che **la maggior parte dei cittadini non è mai entrata in contatto con il virus** e quindi è **potenzialmente suscettibile**.
Il **rischio di nuovi focoli è concreto** e le misure nella Fase 2 devono tenere conto di questo aspetto



I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo – Pavia al 05/05/2020

44 pubblicazioni scientifiche per un Impact Factor di 561

- **Modelli predittivi e pianificazione degli interventi di contenimento**
Nat Med. 2020 Apr 22
- **Organizzazione e management**
J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 14 - Int J Cardiol. 2020 Apr 24 - G Ital Cardiol (Rome). 2020 May - Surg Endosc. 2020 Apr 22. - J Intern Med. 2020 Apr 15 - JHEP Rep. 2020 Jun;2 - Gastroenterology. 2020 Apr 10 - World Neurosurg. 2020 Apr 2 - Acta Neurochir. 2020 Mar 28 - Anesthesiology. 2020 Mar 31 - J Hosp Infect. 2020 Mar 20 - J Hosp Infect. 2020 Mar 19
- **Avanzamenti nella diagnosi**
 - Di laboratorio: J Med Virol. 2020 Mar 30
 - Strumentale: Intensive Care Med. 2020 Apr 22 - J Ultrasound Med. 2020 Mar 30 - J Ultrasound Med. 2020 Mar 20
- **Definizione del quadro clinico**
N Engl J Med. 2020 Apr 17 - N Engl J Med. 2020 Apr 29. - JAMA. 2020 Apr 6 - Eur J Heart Fail. 2020 Apr 10 - Euro Surveill. 2020 Apr 25 - Eur Respir J. 2020 Apr 27. - Ann Vasc Surg. 2020 Apr 23 - Eur J Neurol. 2020 Apr 25. - J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Apr 17
- **Covid-19 in pazienti fragili**
 - Emato-Oncologia: Leukemia. 2020 May 1 - Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020 Apr 23 - Ther Drug Monit. 2020 Apr 15 - Clin Transl Radiat Oncol. 2020 Mar 24 - Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Mar 19
 - Malattie autoimmuni: Ann Rheum Dis. 2020 May;79(5):667-668 - Ann Rheum Dis. 2020 Apr 30 - Ann Rheum Dis. 2020 Apr 27
 - Materno-Infantile: JAMA Pediatr. 2020 Apr 22 - Am J Hematol. 2020 Apr 20 - BJOG. 2020 Apr 27. - Int J Gynaecol Obstet. 2020 Apr 8
 - Trapianto di organi solidi: Am J Transplant. 2020 Apr 3.
- **Terapia**
N Engl J Med. 2020 Apr 10 - Ann Rheum Dis. 2020 Apr 23 - Cells. 2020 Apr 9