

È sperimentata in ospedali italiani d'eccellenza, autorizzata da Istituto della sanità e Agenzia del farmaco. **Aiuta i malati più gravi ed è poco costosa.** La plasmaterapia emerge come una delle migliori contro il coronavirus. Come funziona, quali sono le aziende coinvolte | **Maddalena Guiotto**

## Speranza al plasma

**L**A RICERCA PER CONTRASTARE IL CORONAVIRUS SARS-COV-2 si articola in vari filoni, ognuno dedicato a particolari aspetti del virus e della malattia Covid-19. Già nel picco dell'emergenza sono partiti anche studi per testare l'efficacia di farmaci in commercio per altre patologie che hanno dimostrato, in laboratorio, una qualche attività contro il virus: antivirali, antimalarici (cloroquina), antibiotici e antiparassitari. Per bloccare l'infiammazione devastante a livello polmonare che interessa circa il 5% dei contagiati, ma che richiede un'intensità di cure e ventilazione meccanica per settimane, si sono creati protocolli speciali. Una terapia promettente e poco costosa è l'infusione nel paziente di plasma iperimmune, cioè ricco di anticorpi specifici contro il virus perché donato da coloro che sono recentemente guariti dall'infezione da coronavirus Sars-Cov-2.

Il primo studio pilota, condotto su 46 pazienti del Policlinico San Matteo di Pavia e l'Asst di Mantova, ha mostrato che la mortalità è passata dal 15 al 6% proprio nei pazienti con Covid-19 ricoverati in terapia intensiva con ventilazione



assistita e trattati con il plasma convalescente. Anche alla luce di questi risultati, l'Agenzia del farmaco (Aifa) e l'Istituto superiore di sanità hanno annunciato lo sviluppo di uno studio nazionale che vede capofila le università di Pavia e di Pisa e, come ulteriori sperimentatori, gli ospedali di Mantova, Brescia e Bergamo. Già utilizzato per varie patologie, ultimamente per Ebola e Sars, il plasma iperimmune è stato somministrato in Cina, nel focolaio di Wuhan contro il coronavirus. La plasmaterapia contro il Sars-Cov-2 è testata anche in America su quasi 11mila pazienti, in Canada è in corso uno studio in 40 ospedali.

Il protocollo per l'impiego di questa cura in Italia è stato messo a punto dai medici del reparto di immunematologia e medicina trasfusionale dell'Ospedale San Matteo di Pavia, collegati alle strutture di Mantova e Lodi, dall'Azienda ospedaliera universitaria di Padova e a quella di Novara. Tutti i pazienti trattati avevano un'insufficienza respiratoria severa o in rapida progressione dovuta a virus Sars-Cov-2. «Fra Mantova e Pavia abbiamo trattato quasi 80 pazienti con il plasma. Di tutti questi, nessuno è deceduto», riferisce **Giuseppe De Donno** (foto in alto), pneumologo del Carlo Poma di Mantova. Risultati simili sono stati

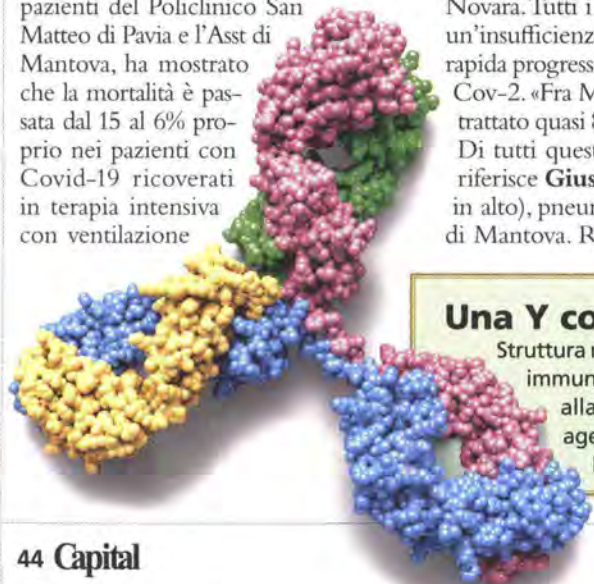


Un ricercatore nel laboratorio **Kedrion**.

registrati a Padova, dove «dei 12 pazienti trattati 11 sono migliorati e usciti dalla terapia subintensiva, mentre è rimasto stazionario uno che aveva già una serie di patologie», informa **Giustina De Silvestro**, direttore dell'unità operativa immunotrasfusionale dell'ospedale veneto. I protocolli di somministrazione sono simili e prevedono infusioni da 200 a 600 millilitri (ml) di plasma iperimmune una volta al giorno per 3 giorni consecutivi, secondo uno schema che può anche essere ripetuto in caso di una risposta più lenta.

### Le questioni aperte

Poiché da ogni donatore, cioè da un pa-



### Una Y contro l'invasore

Struttura molecolare di una gammaglobulina, anticorpo di classe G nel sistema immunitario umano, che combatte i virus con specifiche proteine. Grazie alla loro forma gli anticorpi aderiscono alla superficie esterna degli agenti patogeni per impedirne la moltiplicazione (immagine di Science Photo Library).



## Ricerca

stoccare il plasma anche per alcuni anni e i costi di produzione sono contenuti.

### Bassi i costi

«Ogni sacca da 600 ml costa 164 euro, quindi ogni sacca dose-paziente costa 82 euro», precisa lo pneumologo De Donno. Entra più nel dettaglio il presidente della Società italiana di medicina trasfusionale (Simt), **Pierluigi Berti** (foto a sinistra): «Il prezzo di interscambio dei prodotti del sangue è fissato dall'accordo stato-regioni. E per l'aferesi, il processo con cui dal sangue si ottiene il plasma, il valore di una sacca è fissato a 172 euro». Nel plasma per il Covid-19 ci sono una serie di altri costi produttivi e controlli, ma «non sono cifre esorbitanti», continua Berti, tanto più che la materia prima è donata. A incidere sarebbero piuttosto «i costi organizzativi e del personale dedicato», già impegnato al limite: occorre ampliarlo. I donatori non mancano, però deve essere potenziato anche il sistema per reclutarli e per individuare con precisione gli anticorpi neutralizzanti. Questa procedura «è attualmente possibile solo nei laboratori di microbiologia delle strutture di Padova, Pavia e allo Spallanzani di Roma», avverte **Francesco Fiorin**, vicepresidente Simt, aggiungendo che «i test sierologici attuali, per individuare anticorpi nelle persone guarite, sono ancora poco attendibili».

A Bergamo è in corso uno studio per raccogliere direttamente dal donatore gli anticorpi da infondere a chi è seriamente malato di Covid-19. Si utilizza un macchinario, il Plasmapher fabbricato dall'azienda biomedica Aferetica di Mirandola, in Emilia, e già impiegato per la cura della nefropatia membranosa. Con la macchina è possibile filtrare gli anticorpi dal sangue del donatore per infonderli al paziente con Covid-19. L'intuizione è di **Piero Luigi Ruggenti**, direttore della nefrologia e dialisi del Papa Giovanni di Bergamo e capo del dipartimento di medicina renale dell'Istituto Mario Negri, che riferisce: «L'abbiamo sperimentata su quattro pazienti ricoverati in terapia intensiva, intubati (ventilazione forzata dei pol- ➤

ziente guarito da Covid-19, si prelevano in media 600 ml di plasma (se ne ricavano due sacche), risulta che per ogni paziente possono servire uno-due donatori. Inoltre non tutti i pazienti guariti possono diventare donatori. Dei circa 400 che si sono presentati a Pavia, solo da 125 è stato possibile prelevare il plasma.

Ogni persona che viene in contatto con il virus può produrre anticorpi, ma solo il 30-40% sviluppa quelli neutralizzanti, cioè capaci di bloccare l'ingresso del virus nelle cellule umane. Per di più la concentrazione di questi anticorpi tende a diminuire nel tempo, così che possono utilmente donare plasma solo pazienti convalescenti dal Covid-19 (dopo 14 giorni dal secondo tampone negativo). Prima di essere trasfuso, il plasma, che dev'essere dello stesso gruppo sanguigno del paziente, va sottoposto a una serie di test e screening per la ricerca di

altri virus, per esempio quelli dell'Hiv e dell'epatite B, e a un processo di inattivazione. «Così evitiamo», spiega De Silvestro, «la diffusione di eventuali altri microorganismi e anche di altri coronavirus, a ulteriore garanzia di eliminazione di tutte le particelle virali».

### Contro nuovi picchi epidemici

Non è la cura definitiva per il Covid-19, ma in pazienti gravi, a rapido peggioramento, il plasma iperimmune è «una terapia di emergenza che potrebbe anche funzionare», sostiene **Fausto Baldanti** (nel tondo), direttore del laboratorio di virologia molecolare del San Matteo. Nel caso di nuove impennate di casi, come gli esperti temono in arrivo dopo l'estate, non disporre di una riserva di questo plasma, «sarebbe imperdonabile», osserva Baldanti, soprattutto considerando l'alto numero di casi registrati nella sola Lombardia. Per fortuna è possibile



moni, ndr). Due sono guariti nei primi giorni dopo l'infusione, il terzo dopo una decina di giorni, il quarto è ancora sotto osservazione. Sono risultati incoraggianti, se si pensa che in terapia intensiva un paziente rimane mediamente da 3 a 4 settimane e che il 30-40% dei malati intubati muore. Miglioramenti così veloci permettono anche di avere più posti letto liberi in reparti delicati come la terapia intensiva». Prosegue il clinico: «Se la sperimentazione andrà a buon fine, si potrà pensare di infondere gli anticorpi ai primi sintomi, per aiutare il paziente a guarire senza dover arrivare in terapia intensiva. E, grazie alla tecnica che stiamo sperimentando, con una sola infusione il paziente riceve un equivalente di anticorpi pari a tre-quattro infusioni di plasma».

Parallelamente si sta verificando se questa cura possa, eliminando il virus, evitare complicanze come la formazione di trombi nei polmoni. Il gruppo di Fondazione Toscana Life Sciences, in collaborazione con l'Ospedale Spallanzani Inmi, ha identificato nel plasma di convalescente 17 anticorpi monoclonali in grado di neutralizzare Sars-Cov2 nei test in vitro. La speranza ora è di ottenere un farmaco in circa 8-9 mesi, come dice **Rino Rappuoli**, pioniere nel campo dei vaccini e direttore scientifico ricerca vaccini GlaxoSmithKline (Gsk), a capo del gruppo. Lo scopo è produrre grandi quantità di anticorpi neutralizzanti e somministrarli alle persone che sono risultate positive al test, per fermare l'infezione in corso, e alle persone in prima linea che sono ad alto rischio di infezione, come profilassi. «È un farmaco naturale perché derivano dall'uomo, in grado di bloccare l'infezione virale», riassume Rappuoli.

### Le aziende impegnate

Mentre sono in corso studi che confermino la validità dei protocolli d'impiego della plasmaterapia nel Covid-19, l'industria farmaceutica sta dando un rilevante contributo contro il coronavirus. Dice Berti, presidente **Simi**: «Un processo industriale, a partire dal plasma dei donatori, può portare alla produzione di anticorpi purificati e standardizzati, cioè a farmaci plasmaderivati in fiale, come le immunoglobuline antitetano o per la cura di altre malattie, che si somministrano facilmente».

Il mondo pharma si è già mos-

so. Imprese biotech come Biotest, Bio Products Laboratory (Bpl), Lfb e Octapharma si sono unite a un'alleanza costituita da Csl Behring e Takeda, per lo sviluppo di una potenziale terapia di derivazione plasmatica nel trattamento della malattia Covid-19.

L'italiana Kedrion, quinto player mondiale e primo in Italia nel settore dei plasmaderivati, ha fornito gratuitamente ai centri trasfusionali di Mantova, Padova e Pisa i dispositivi per l'inattivazione del plasma.

Kedrion (808,2 milioni di euro di fatturato nel 2019, +17,5%, di cui l'80,2% prodotto all'estero e in particolare negli Usa, 43,5% del totale)

ha inoltre stretto un accordo con l'israeliana Kamada per lo sviluppo di un'immunoglobulina policlonale plasmaderivata anti Sars-Cov-2. «La disponibilità di plasma non sarà infinita», avverte **Paolo Marcucci** (nel tondo), ceo di Kedrion. «Abbiamo pensato di collaborare con Kamada, con cui lavoriamo già nel mercato americano e che ha un processo produttivo per immunoglobuline dal plasma del paziente, breve, consolidato e già validato». L'azienda toscana, per la raccolta del plasma da cui ottenere le immunoglobuline, si appoggia alla rete dei donatori in Italia e nei centri americani. «Entro la fine dell'anno», prevede il ceo di Kedrion, «dovremmo avere il prodotto per la sperimentazione». Sul costo della fiala, che dovrebbe «dare un contributo significativo per fronteggiare il coronavirus», Marcucci stima che sarà «di poco superiore a quello di una fiala standard». **C**

