

PROGRAMMA REGIONALE DI VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE - HTA

Alert HTA per tecnologie di potenziale interesse per il SSN, indipendente da produttori ed erogatori*

Diagnosi molecolare di SARS-Cov2 su tampone naso-oro-faringeo per la mitigazione dell'epidemia di COVID-19 tramite ricerca di soggetti infetti asintomatici

Autori

- Eleonora Bossi, Medico specializzando in Igiene e Sanità Pubblica Università Vita e Salute, tirocinante presso DG Welfare Lombardia, Centro regionale di HTA Milano
- Paola Colombo, Medico UO Qualità e Rischio clinico ASST G.O.M. Niguarda Milano; DG Welfare Lombardia, Centro regionale di HTA Milano
- Enrico Eugenio Guffanti, Medico Pneumologo, già Direttore Dipartimento Geriatrico Riabilitativo ad indirizzo Pneumologico INRCA IRCCS, già componente Commissione CTE HTA di Regione Lombardia
- Gloria Innocenti, Documentalista biomedica ASST G.O.M. Niguarda Milano
- Greta Puleo, Ingegnere biomedico ASST G.O.M. Niguarda Milano; DG Welfare Lombardia, Centro regionale di HTA Milano
- Michele Tringali, Medico ATS Pavia; DG Welfare Lombardia, Centro regionale di HTA Milano

Indirizzo per corrispondenza: michele_tringali@regione.lombardia.it

Bozza 26 marzo 2020

* Limitazione di responsabilità: gli Alert HTA costituiscono un servizio informativo della Direzione Generale Welfare della Regione Lombardia e delle ASST e degli IRCCS aventi sede in Lombardia, sviluppato nell'ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTADM Lombardia) ed indirizzato alle aziende sanitarie operanti in Lombardia. Gli Alert HTA sono realizzati con ricerche bibliografiche limitate, non sono revisioni sistematiche delle documentazioni, e forniscono elenchi e sintesi che è stato possibile identificare nei limiti delle risorse disponibili. Gli Alert HTA vanno interpretati assieme ad altri tipi di documentazione e non possono in alcun caso sostituire il giudizio clinico e sanitario, né possono essere utilizzate come raccomandazione favorevole o contraria all'impiego di particolari tecnologie sanitarie per particolari pazienti. Gli utenti devono tenere conto che una scarsità di buona documentazione scientifica e clinica non necessariamente costituisce la prova di una mancanza di efficacia o sicurezza di interventi diagnostici o terapeutici, soprattutto nel caso di tecnologie emergenti o in crescita per cui le informazioni attuali possono essere insufficienti. Nonostante l'attenzione impiegata dalla Direzione Generale Welfare della Regione Lombardia nel raccogliere ed elaborare contenuti in modo accurato, completo e aggiornato, la Direzione Generale Welfare non garantisce in nessun modo la qualità degli Alert HTA. La Direzione Generale Welfare non deve essere considerata responsabile per eventuali perdite o danni conseguenti in qualsiasi modo all'utilizzo acritico e non responsabile dei contenuti riportati nel rapporto. Gli Alert HTA possono contenere collegamenti ad altre fonti sul web, prodotte da terze parti. La Direzione Generale Welfare non ha controllo sui contenuti collegati. L'utente deve ricordare che l'uso di questi contenuti collegati è disciplinato da termini e condizioni stabiliti dalle terze parti nei rispettivi siti.

Sommario

1. Premessa	2
2. Infezione da virus SARS-CoV-2	3
3. Diagnosi della malattia COVID-19	4
Diagnosi clinica	4
Diagnosi strumentale laboratoristica	6
Diagnosi molecolare: rTR-PCR su tamponi orofaringei o fecali	6
Diagnosi sierologica: anticorpi IgM e IgG	7
Diagnosi sierologica: antigeni virali circolanti	7
Diagnosi strumentale radiologica	7
4. Identificazione della popolazione target per la diagnosi molecolare su tampone	8
Dimensioni della popolazione potenzialmente colpita da malattia COVID-19	11
Sitografia	14
Bibliografia	15

Tecnologia	<p>Diagnosi molecolare di SARS-Cov2 su tampone naso-oro-faringeo.</p> <p>Il campione è un tampone naso-faringeo che viene processato con una tecnica di biologia molecolare che richiede personale qualificato per l'esecuzione. Nei laboratori di microbiologia sono disponibili le strumentazioni di biologia molecolare perché le indagini su alcuni virus e batteri vengono fatti solo con queste metodiche. Il costo oscilla tra gli 11 e i 18 euro e l'esame dura tra le 3,5 e le 4,5 ore. Si possono testare contemporaneamente tra i 20 e i 60 campioni (un campione a persona). Il test è molto affidabile: specifico al 100%, con una sensibilità superiore al 99%. Questa affidabilità viene meno però se il tampone viene effettuato prima che il paziente esprima una carica virale adeguata¹¹.</p> <p>Nei casi asintomatici esiste la possibilità che il risultato sia falsamente negativo, pur in presenza del virus, per due motivi: 1) la carica virale potrebbe essere troppo bassa per essere individuata in qualsiasi momento, e potrebbe anche autoeliminarsi spontaneamente; 2) il campionamento viene effettuato troppo presto, la risposta negativa potrebbe essere seguita da una positiva a distanza di pochi giorni¹¹.</p>
Disponibilità	In commercio da 1-2 mesi.
Indicazione	Se la capacità del test viene superata, dare la priorità al test nelle strutture sanitarie e nei gruppi vulnerabili ³ .
Comparatori	<p>Test molecolare per la ricerca del virus nelle feci che potrebbe essere presente anche con tampone naso-oro faringeo negativo.</p> <p>Test sierologico per identificazione degli anticorpi IgM IgG tramite prelievo venoso o goccia di sangue da polpastrello, a rapida lettura e risposta. Utilizzabile nei soggetti con elevata esposizione al virus se il tampone naso-oro-faringeo è negativo.</p> <p>Test sierologico per identificazione antigeni virali circolanti (in aggiornamento).</p>
Outcome attesi	Riduzione del numero dei contagi (curva di contagio giornaliera); Mitigazione del focolaio epidemico.

1. Premessa

Per pianificare interventi efficaci per il controllo dell'epidemia da virus SARS-CoV-2 occorre considerare due elementi di fondo: 1. la maggior parte della popolazione può contrarre l'infezione senza patire serie conseguenze a lungo termine, mentre l'impegno di risorse sanitarie ospedaliere vitali è necessario per trattare la piccola percentuale dei gravemente compromessi¹; 2) le prime infezioni umane sono state identificate grazie al sistema di sorveglianza per polmonite di origine ignota, e tutti gli infetti inizialmente identificati avevano polmonite².

2. Infezione da virus SARS-CoV-2

A fine 2019 un gruppo di casi di polmonite a Wuhan (Repubblica Popolare Cinese) è stato causato da un nuovo beta coronavirus, denominato inizialmente 2019-nCoV e poi SARS-CoV-2. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS - WHO) ha successivamente dichiarato che la malattia da coronavirus 2019, denominata COVID-19, è un'emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale. Febbre e tosse secca sono i sintomi dominanti e i sintomi gastrointestinali sono più rari.

L'osservazione dei primi focolai a Wuhan ha consentito di stimare il periodo medio di incubazione in 5.1 giorni (IC al 95% da 4.5 a 5.8 giorni) e il 97,5% di coloro che sviluppano sintomi risulta farlo entro 11.5 giorni (IC da 8.2 a 15.6 giorni) dall'infezione. Queste stime implicano che, secondo ipotesi conservative, 101 casi su 10.000 (99° percentile: 482) svilupperanno sintomi dopo 14 giorni di monitoraggio attivo o di quarantena. Il periodo di incubazione nei casi gravi però può differire da quello delle infezioni meno gravi o subcliniche e non è in genere una misura applicabile per i casi con infezioni asintomatiche³.

Negli studi recenti sui pazienti cinesi la gravità dei casi di COVID-19 si presenta solo in parte simile a quella da SARS-CoV-1, pur esistendo molte somiglianze tra quest'ultima e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e la attuale malattia di coronavirus 2019 (COVID-19), ad esempio la omologia del virus all'origine e le vie di trasmissione.

La differenza importante tra le due patologie riguarda la trasmissione: per il coronavirus correlato alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV), l'infettività raggiunge il picco a circa dieci giorni dopo l'insorgenza della malattia, in linea con il picco della carica virale in quel periodo. Ciò ha consentito il controllo dell'epidemia di SARS attraverso una rapida individuazione dei casi e un rigoroso isolamento, la traccia e la quarantena dei contatti e il distanziamento sociale. Per le infezioni da virus influenzale, la diffusione del virus è massima nel giorno di insorgenza della malattia e relativamente più elevata da poco prima dell'insorgenza dei sintomi fino a pochi giorni dopo l'insorgenza. **Ad oggi, i modelli di trasmissione di SARS-CoV-2 sembrano più simili all'influenza, con contagiosità massima che si verifica intorno al momento dell'insorgenza dei sintomi e fino a 24-48 ore prima di questi^{1,2}.**

A ciò si aggiunge il fatto che molti più pazienti con COVID-19 rispetto a SARS sono paucisintomatici, ovvero hanno comunque sintomi lievi che sfuggono all'osservazione e più facilmente contribuiscono alla diffusione perché non sufficientemente identificati e non isolati. Per tale motivo, nel caso dei pazienti affetti da SARS, far loro indossare una maschera è piuttosto efficace nell'interrompere la catena di trasmissione, mentre **nel caso della malattia COVID-19 sia i pazienti che le persone sane devono indossare maschere per interrompere la trasmissione⁴.**

Di fatto a causa dell'ampiezza della diffusione della comunità, le tradizionali misure di salute pubblica potrebbero non essere in grado di bloccare tutte le trasmissioni da uomo a uomo e si dovrebbe considerare di passare dal contenimento alla mitigazione³.

In ambito ospedaliero è stato riscontrato che il virus SARS-CoV-2 è presente nell'aria di un reparto di isolamento con pazienti in terapia intensiva. Un punto debole degli spazi ermetici nei normali reparti di isolamento è il **controllo del flusso d'aria**, e il mantenimento delle usuali condizioni di aerazione può causare un elevato contatto con il virus. Inoltre, il paziente in seguito risultato positivo ma che viene sottoposto a intubazione tracheale di emergenza il giorno prima della raccolta dei campioni, diffonde con la

stessa procedura grandi quantità di aerosol che tramite il sistema di aerazione si diffondono nei reparti, inquinando gravemente l'aria.

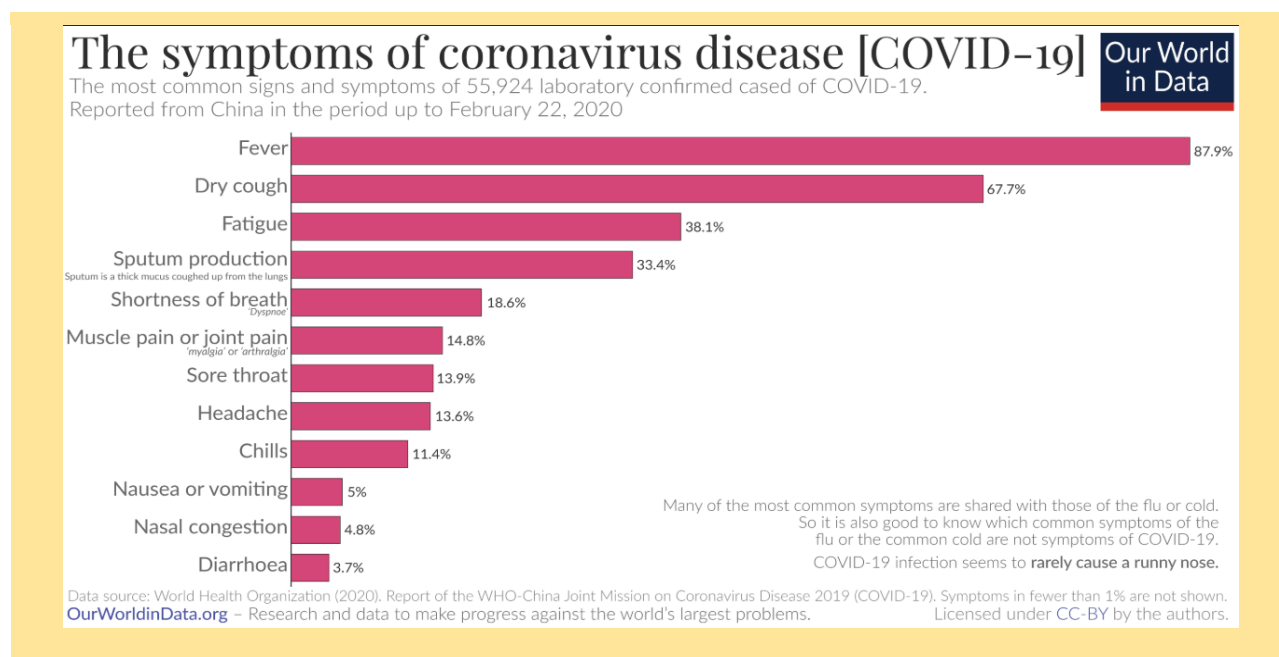
3. Diagnosi della malattia COVID-19

La diagnosi è clinica ed è confermata da esami di laboratorio e radiologici.

Diagnosi clinica

Le manifestazioni caratteristiche della malattia COVID-19 sono:

- febbre e / o sintomi respiratori
- imaging TC: ombre irregolari e cambiamenti interstiziali si verificano precocemente, in particolare alla periferia polmonare. Successivamente si sviluppano molteplici opacità a vetro smerigliato e si infiltrano entrambi i polmoni. In casi gravi, si evidenzia un consolidamento polmonare, mentre è raro il versamento pleurico
- I globuli bianchi contano nella fase iniziale della malattia sono normali o diminuiti (>70% dei casi). La valutazione dell'emocromo è comunque indispensabile per il monitoraggio successivo dei linfociti. Il peggioramento della linfopenia, spesso associato ad aumento dei monociti, costituisce un indice predittivo importante per l'aggravamento e la mortalità⁵
- Il D-Dimero che raggiunge valori > 1 µg/L nei pazienti con prognosi peggiore⁵
- La determinazione della IL-6 può essere altrettanto importante nella identificazione precoce dei casi più critici: i livelli basali più elevati si riscontrano nei pazienti che sviluppano rapidamente polmonite, che manifestano una temperatura corporea più elevata e che hanno un decorso più grave della malattia. IL monitoraggio della IL-6 è rilevante ai fini di una potenziale terapia (vedi tocilizumab). Il limite potrebbe essere rappresentato dalla tecnologia di determinazione non disponibile ovunque^{6,7}.



Tratto da Max Roser, Hannah Ritchie and Esteban Ortiz-Ospina (2020) - "Coronavirus Disease (COVID-19) – Statistics and Research". Published online at OurWorldInData.org.

Diagnosi precoce, trattamento e isolamento sono elementi fondamentali. In particolare, il monitoraggio dinamico dell'imaging polmonare, dell'indice di ossigenazione e dei livelli di citochine sono utili all'inizio nell'identificazione di pazienti che possono esitare in casi gravi e critici.

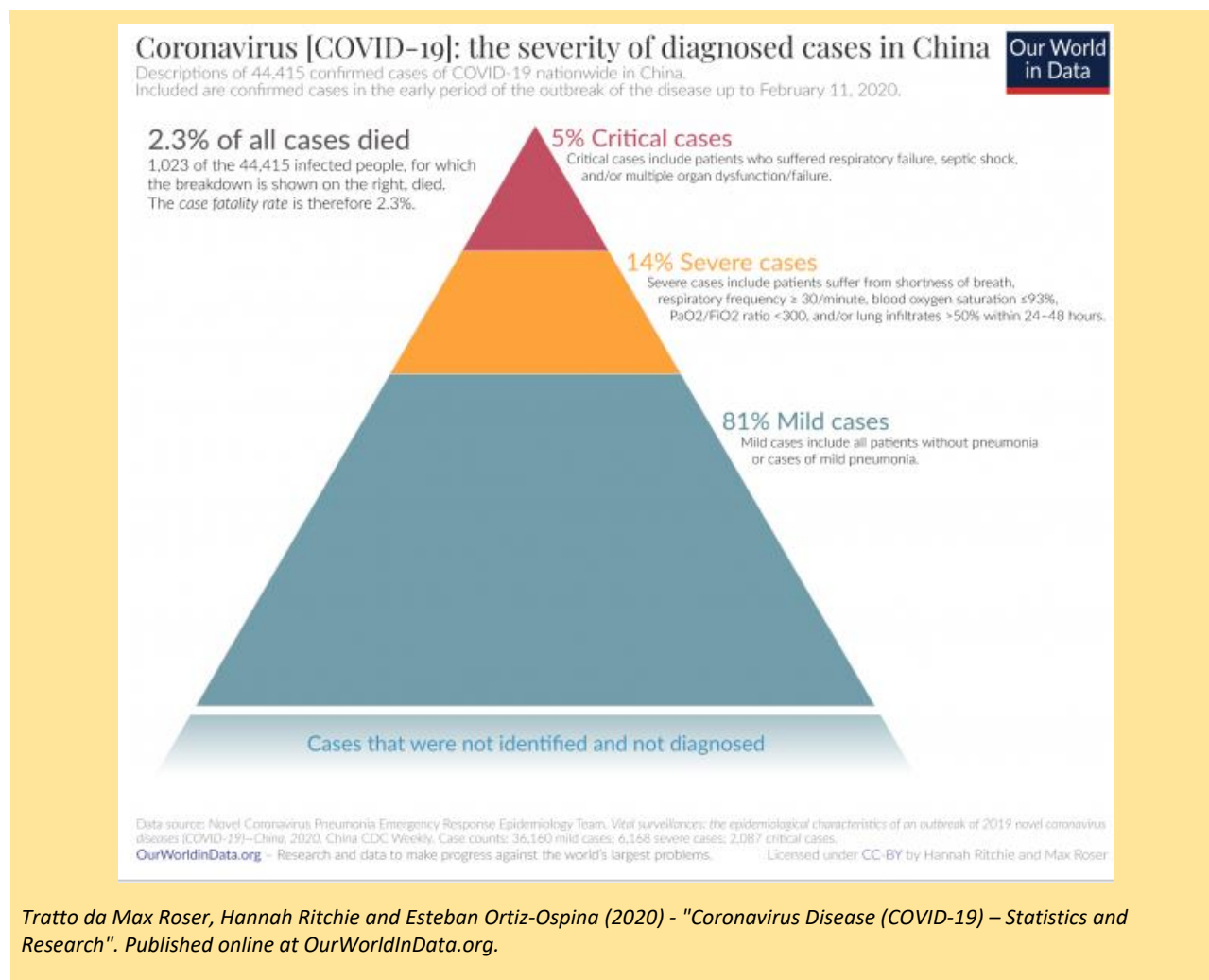
Il risultato positivo per la ricerca dell'acido nucleico di SARS-CoV-2 è il *gold standard* per la diagnosi di COVID-19. Tuttavia, considerando la possibilità di falsi negativi nella rilevazione dell'acido nucleico, i casi sospetti per manifestazioni cliniche e caratteristiche nelle scansioni TC possono essere trattate come casi

confermati anche se i test sono negativi. Fondamentale l'isolamento e le prove continue di più campioni in questi casi.

Il caso confermato si basa sulla storia epidemiologica (compresa la trasmissione a grappolo), la manifestazione clinica (febbre e sintomi respiratori), l'imaging polmonare e risultati di SARS-CoV-2 con rilevazione di acido nucleico e anticorpi specifici per siero.

È possibile anche fare una classificazione clinica del COVID-19:

- **Casi lievi:** sintomi clinici lievi, non è possibile riscontrare manifestazioni di polmonite all'imaging.
- **Casi moderati:** febbre e sintomi del tratto respiratorio, manifestazioni di polmonite possono essere osservate nell'imaging.
- **Casi gravi:** adulti che soddisfano uno dei seguenti criteri: frequenza respiratoria > 30 respiri / min, saturazione di ossigeno < 93% a riposo, pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO) / ossigeno concentrazione (FiO) < 300 mm Hg, pazienti con progressione delle lesioni > 50% da 24 a 48 ore nell'imaging polmonare.
- **Casi critici:** soddisfano uno dei seguenti criteri: insufficienza respiratoria che richieda ventilazione meccanica, presenza di shock, altra insufficienza d'organo che richiede monitoraggio e trattamento in terapia intensiva. I casi critici sono ulteriormente suddivisi in fasi iniziali, intermedie e tardive secondo l'indice di ossigenazione e le condizioni del sistema respiratorio⁸.



Clinicamente, per quei pazienti gravi, i principali sintomi della polmonite SARS-CoV-2 sono febbre, riduzione della conta dei globuli bianchi e dei linfociti, aumento della proteina di reazione C e citochine espresse in modo anomalo³.

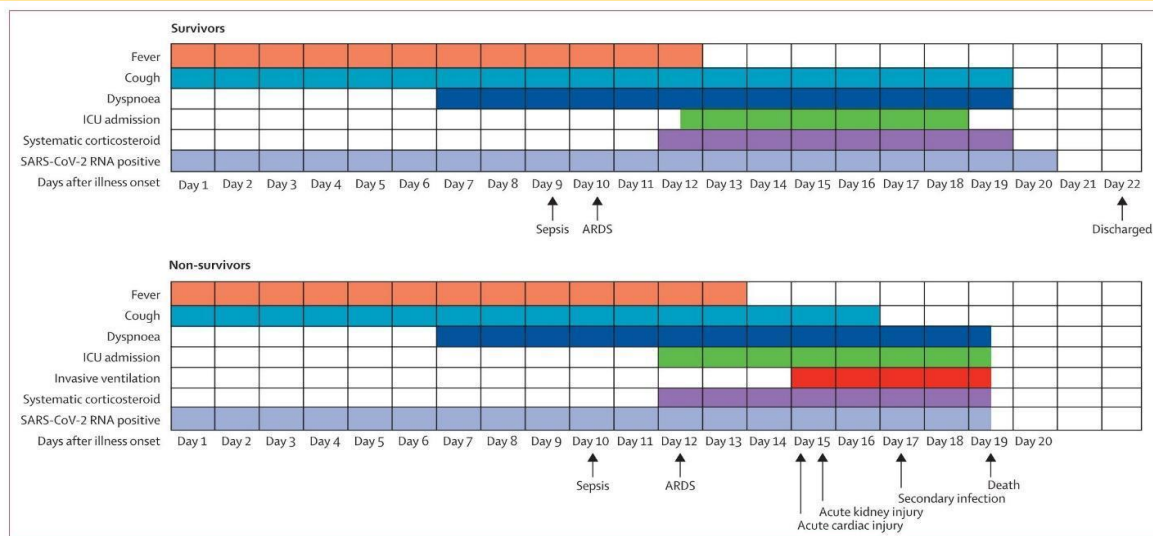


Figure 1: Clinical courses of major symptoms and outcomes and duration of viral shedding from illness onset in patients hospitalised with COVID-19
Figure shows median duration of symptoms and onset of complications and outcomes. ICU=intensive care unit. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. ARDS=acute respiratory distress syndrome. COVID-19=coronavirus disease 2019.

Tratto da Zhou, Yu et al. 2020 - Clinical course and risk factors [1]

Diagnosi strumentale laboratoristica

La diagnostica di laboratorio della malattia respiratoria da Coronavirus (COVID-19) e del virus associato SARS-Cov-2, è possibile attraverso l'utilizzo di due metodologie principali:

- identificazione molecolare;
- test sierologico.

Diagnosi molecolare: rTR-PCR su tamponi orofaringei o fecali

I metodi molecolari sfruttano la reazione a catena della polimerasi (*rRT-PCR: real time Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction*) insieme ai test dell'acido nucleico e ad altre tecniche analitiche avanzate per rilevare il materiale genetico del virus. Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC), in particolare, ha sviluppato una rRT-PCR a trascrizione inversa a fini diagnostici. Uno dei primi test PCR è stato sviluppato presso l'Ospedale universitario della Charité a Berlino nel Gennaio 2020 utilizzando la real time PCR a trascrizione inversa (rRT-PCR), ed ha costituito la base di 250.000 kit per la distribuzione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Il 28 Gennaio 2020 anche la società sudcoreana Kogenebiotech ha sviluppato un kit di rilevamento SARS-CoV-2 basato su PCR (PowerChek Coronavirus), focalizzato alla ricerca del gene "E", condiviso da tutti i beta-coronavirus, e del gene RdRp specifico per la SARS-CoV-2. Anche altre società come Solgent e Seegene, nel Febbraio 2020, hanno sviluppato delle versioni del kit di rilevamento, denominati DiaPlexQ e Allplex SARS-CoV-2 Assay rispettivamente. In Cina, il gruppo BGI è stata una delle prime società a ricevere della National Medical Products Administration cinese l'approvazione all'utilizzo in emergenza di un kit di rilevamento SARS-CoV-2 basato sulla PCR.

Negli Stati Uniti, il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sta distribuendo il pannello diagnostico CDC 2019 real time RT-PCR Coronavirus (SARS-CoV-2) ai laboratori di sanità pubblica attraverso l'International Reagent Resource. Il 28 Febbraio 2020, i test che utilizzano due componenti sono stati ritenuti affidabili, consentendo ai laboratori nazionali e locali di completare rapidamente i test. Il test è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) con l'autorizzazione all'uso in emergenza.

I laboratori commerciali statunitensi hanno implementato il test all'inizio di marzo 2020. A partire dal 5 marzo LabCorp ha annunciato la disponibilità nazionale dei test COVID-19 basati sulla RT-PCR. Allo stesso modo dal 9 marzo Quest Diagnostics ha reso disponibili i test COVID-19 a livello nazionale negli USA. Non

sono state annunciate limitazioni quantitative, tuttavia la raccolta e l'elaborazione dei campioni devono essere eseguite secondo i requisiti e i criteri del CDC USA.

Il 12 marzo la Mayo Clinic ha comunicato di aver sviluppato un test per rilevare l'infezione da COVID-19, e il 13 marzo Roche Diagnostics ha ricevuto l'approvazione FDA per un test che potrebbe essere eseguito entro 3,5 ore, consentendo così a una macchina di eseguire circa 4.128 test in un periodo di 24 ore.

Diagnosi sierologica: anticorpi IgM e IgG

Al 26 febbraio 2020 non erano disponibili test sugli anticorpi o test Point-of-Care (POC). Il 28 febbraio la società sudcoreana PCL ha presentato una richiesta al Ministero della Sicurezza Alimentare e Farmaceutica della Corea del Sud per il suo kit di rilevamento basato su anticorpi: COVID-19 Ag GICA Rapid. A differenza dei kit di rilevamento basati su RT-PCR, PCL afferma che il loro kit potrebbe effettuare una diagnosi entro 10 minuti.

Il giorno 8 marzo Academia Sinica di Taiwan ha annunciato che un anticorpo monoclonale specificamente legato alla proteina nucleocapsidica (proteina N) del nuovo coronavirus è stato generato e testato con successo in 19 giorni.

Lo sviluppo di un kit di test rapido basato sul sistema immunitario potrebbe essere in grado di rilevare la malattia entro 15-20 minuti, proprio come un test rapido per l'influenza.

BioMedomics North Carolina (USA) afferma di aver sviluppato un rapido test anticorpale, attualmente in attesa di approvazione della FDA, che sarà in grado di restituire il risultato in 15 minuti. Questo test rileva gli anticorpi IgM e IgG usando il sangue da prelievo venoso o da puntura del dito. È stato ampiamente utilizzato dal CDC cinese per combattere le infezioni ed è ora disponibile a livello globale. BioMedomics ha altresì ricevuto il marchio CE IVD per questo esame, che ne consente l'impiego con finalità diagnostiche nelle regioni europee colpite dall'emergenza COVID-19.

L'utilizzo dei biomarcatori della risposta immunitaria dell'organismo al COVID-19 come alternativa alla ricerca del virus stesso consente di determinare se una persona è stata infettata dal COVID-19 anche quando il virus non è più presente nell'organismo. Queste informazioni possono essere di supporto per gli esperti al fine di comprendere meglio come il virus diffonda attraverso le popolazioni e al fine di sviluppare strategie per prevenire e rallentare l'epidemia.

Il test sierologico rappresenta un'ottima soluzione per ospedali, cliniche e laboratori e può essere implementato efficacemente anche in aziende, scuole, porti, aeroporti e stazioni ferroviarie, ecc.

Diagnosi sierologica: antigeni virali circolanti

Testo in aggiornamento.

Diagnosi strumentale radiologica

La TC del torace, come strumento di imaging di routine per la diagnosi di polmonite in questi casi, è relativamente facile da eseguire e può consentire la rapida identificazione della malattia COVID-19. Infatti, la TC mostra caratteristiche radiografiche tipiche in quasi tutti i pazienti COVID-19, tra cui opacità a vetro smerigliato, consolidamento multifocale irregolare e/o interstiziopatia periferica. Queste caratteristiche tipiche sono state osservate anche in pazienti con risultati RT-PCR negativi ma con sintomi clinici. Si è notato, inoltre, che in studi su piccola scala l'attuale test RT-PCR ha una sensibilità limitata, mentre la TC del torace può rivelare anomalie polmonari coerenti con COVID-19 in pazienti con risultati iniziali RT-PCR negativi. I tassi positivi di saggio RT-PCR e di imaging TC del torace nella nostra coorte erano rispettivamente del 59% (601/1014) e dell'88% (888/1014) per la diagnosi di pazienti sospetti COVID-19.

Utilizzando la RT-PCR come riferimento, la sensibilità della TC del torace per COVID-19 era del 97% (580/601). Nei pazienti con risultati RT-PCR negativi ma scansioni TC positive (n = 308 pazienti), il 48%

(147/308) dei pazienti è stato riconsiderato come casi altamente probabili, con il 33% (103/308) come casi probabili ad una valutazione complessiva.

Il valore predittivo positivo (VPP) e l'accuratezza della TC del torace nella diagnosi di COVID-19 è più alto nei pazienti di età ≥ 60 anni rispetto a quelli nei pazienti di età <60 anni ($p = 0.001$ e 0.009 , rispettivamente); al contrario, non vi è nessuna differenza legata all'età per sensibilità, specificità e valore predittivo negativo (VPN) ($p = 0.40$, 0.41 e 0.58 rispettivamente). Specificità e VPN della TC del torace nella diagnosi di COVID-19 si sono rivelate maggiori per le donne rispetto agli uomini ($p = 0.009$ e 0.04 rispettivamente), mentre non vi sarebbe alcuna differenza per sensibilità, valore predittivo positivo (VPP) e accuratezza ($p = 0.36$, 0.74 e 0.25 rispettivamente)⁹. Con l'analisi dei saggi RT-PCR in serie e delle scansioni TC, dal 60% al 93% dei pazienti presentava una TC del torace iniziale positiva (coerente con COVID-19) prima dei risultati iniziali RT-PCR anch'essi positivi. Il 42% dei pazienti ha mostrato un miglioramento delle scansioni TC di follow-up prima che i risultati della RT-PCR diventassero negativi¹⁰.

Nonostante questi dati rilevanti relativi alle potenzialità della TAC del torace, viene anche riportato che circa il 50% dei pazienti con COVID-19 può presentare scansioni TC normali a 0–2 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi simil-influenzali. Inoltre, Guan et al. sostengono che non sia stata rilevata alcuna anomalia radiografica o TC in 157 pazienti su 877 (17,9%) con malattia non grave e in 5 pazienti su 173 (2,9%) con malattia grave.

Per tali motivi l'imaging radiologico non può realmente rappresentare uno strumento di screening efficace neppure per le categorie a maggior rischio. Oltre ai motivi tecnico-logistici (esposizione a radiazioni, numero di esami da eseguire rispetto alla disponibilità organizzativa e dislocazione dei centri adeguatamente attrezzati, spostamento di soggetti potenzialmente contagianti, messa a contatto di soggetti potenzialmente indenni con soggetti potenzialmente contagianti) e a quelli economici (rapporto costo/beneficio) esistono quindi motivi correlati alle potenzialità del test come test di screening di soggetti asintomatici.

4. Identificazione della popolazione target per la diagnosi molecolare su tampone

Le informazioni più accurate sono elaborate e pubblicate dal centro europeo ECDC (European Center for Disease Control and Prevention), una agenzia della Comunità Europea situata a Stoccolma che pubblica statistiche con aggiornamento giornaliero sulla pandemia COVID-19 con una prospettiva globale, valida per tutto il mondo. Il ritardo tra la pubblicazione dei dati nelle fonti nazionali e nell'archivio ECDC non è superiore a qualche ora. Alle ore 13 di ogni giorno i dati sono accessibili nel [Situation Update Worldwide](#).

Il **quadro di riferimento** in Italia è aggiornato giornalmente dal Ministero della Salute ed è aggiornato alla pagina *Nuovo coronavirus*[†].

L'evoluzione dei casi positivi, dei guariti, dei deceduti e del totale dei positivi è aggiornata costantemente ed è consultabile in un cruscotto dinamico del Dipartimento della Protezione Civile[‡].

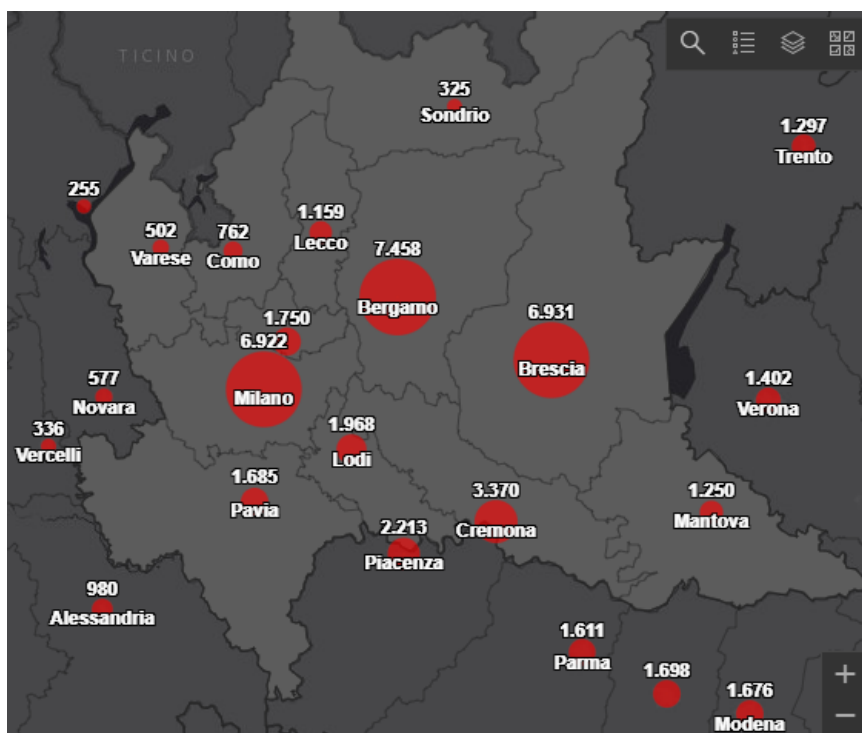
[†] <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5351&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>

[‡] <http://opendatadpc.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/b0c68bce2cce478eaac82fe38d4138b1>

Regione	AGGIORNAMENTO 26/03/2020 ORE 17.00							
	POSITIVI AL nCoV				DIMESSI/ GUARITI	DECEDUTI	CASI TOTALI	TAMPONI
	Ricoverati con sintomi	Terapia intensiva	Isolamento domiciliare	Totale attualmente positivi				
Lombardia	10681	1263	10245	22189	7839	4861	34.889	87.713
Emilia Romagna	3354	301	5195	8850	792	1174	10.816	42.395
Veneto	1447	326	4367	6140	508	287	6.935	79.759
Piemonte	2633	408	2909	5950	135	449	6.534	18.054
Marche	977	166	1652	2795	9	310	3.114	8.623
Toscana	1037	259	1677	2973	95	158	3.226	20.952
Liguria	998	154	875	2027	260	280	2.567	7.304
Lazio	878	113	844	1835	155	106	2.096	22.771
Campania	448	114	607	1169	58	83	1.310	8.346
Trento	300	66	728	1094	117	86	1.297	4.600
Puglia	480	76	539	1095	22	65	1.182	9.191
Friuli V.G.	212	54	688	954	197	72	1.223	10.721
Sicilia	346	68	681	1095	36	33	1.164	9.658
Abruzzo	280	64	516	860	23	63	946	5.488
Bolzano	223	43	525	791	67	48	906	7.744
Umbria	144	46	580	770	12	20	802	5.428
Valle d'Aosta	73	24	281	378	2	28	408	1.203
Sardegna	92	20	350	462	13	19	494	3.461
Calabria	101	23	248	372	7	14	393	5.933
Basilicata	22	16	95	133		1	134	1.046
Molise	27	8	46	81	14	8	103	670
TOTALE	24.753	3.612	33.648	62.013	10.361	8.165	80.539	361.060

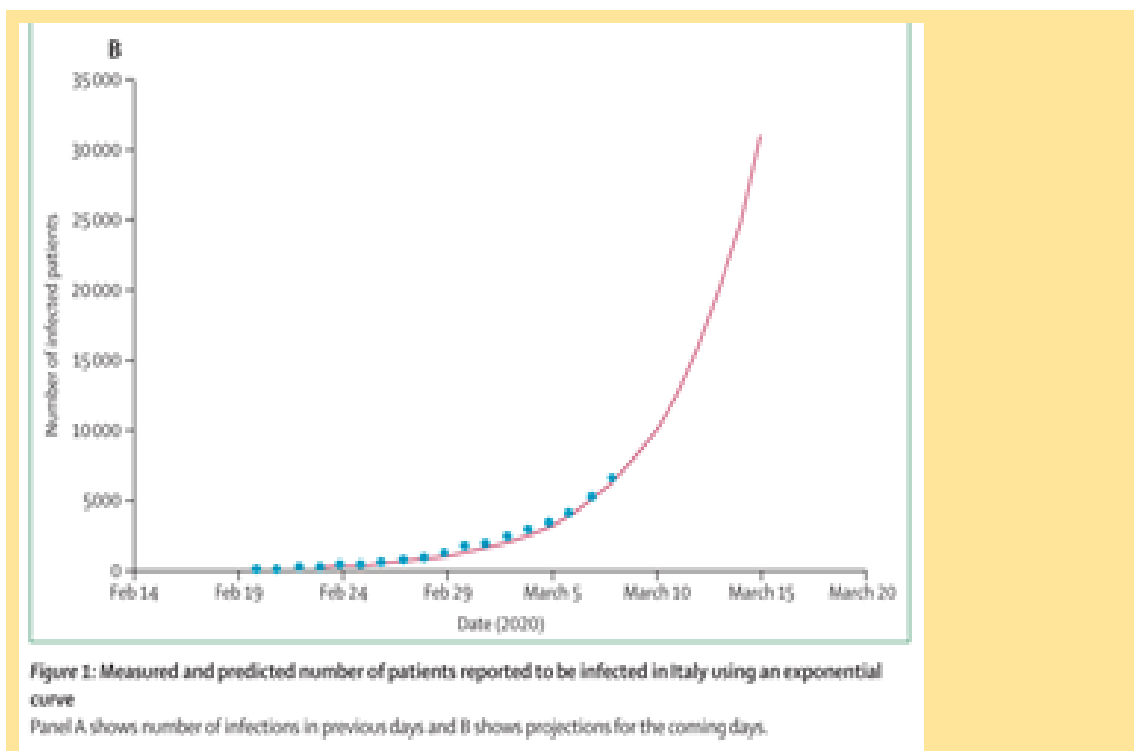
ATTUALMENTE POSITIVI	62.013
TOTALE GUARITI	10.361
TOTALE DECEDUTI	8.165
CASI TOTALI	80.539

Fonte: PCM-DPC dati forniti dal Ministero della Salute. Aggiornamento 26 marzo. Le tabelle aggiornate sono accessibili ogni giorno dalle ore 18.

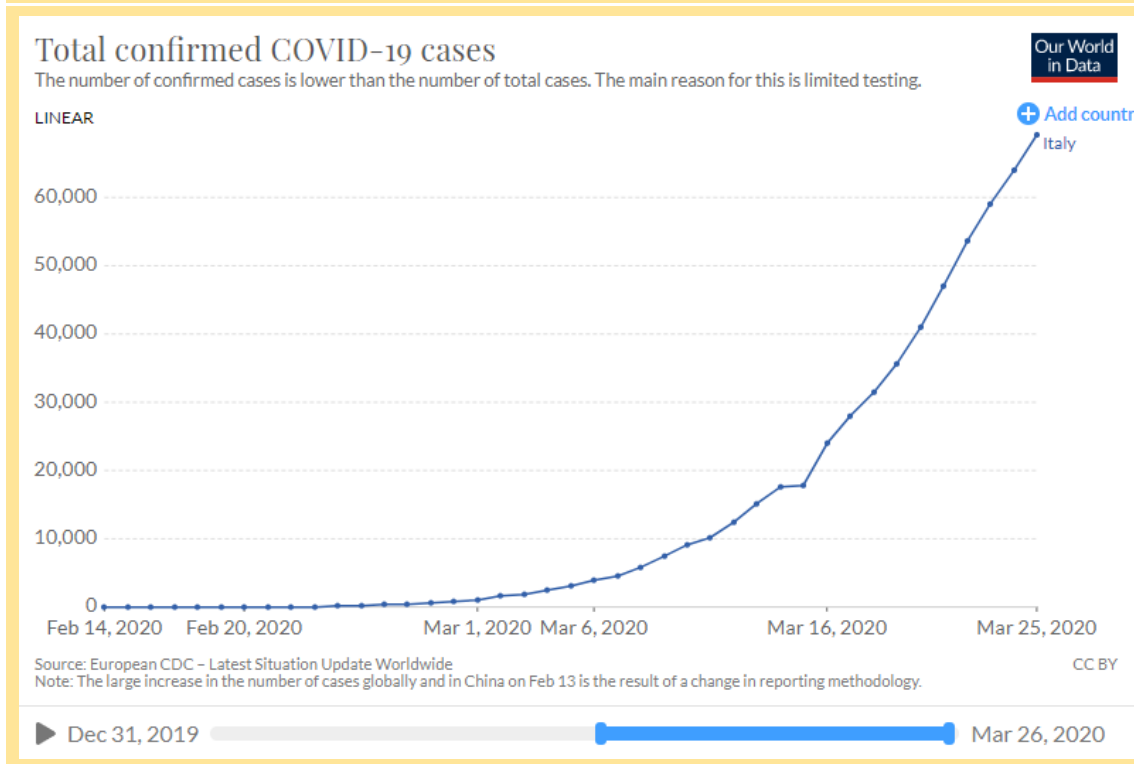


Tratto da: cruscotto dinamico del Dipartimento della Protezione Civile, aggiornamento 27 marzo, disponibile all'indirizzo: <http://opendatadpc.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/b0c68bce2cce478eaac82fe38d4138b1>

La **previsione di evoluzione** in Italia è per ora informata da un modello esponenziale avanzato da Remuzzi (figura seguente, parte A) e può essere confermata o meno dai dati osservati. A **oggi 20 marzo** i dati osservati (figura seguente, parte B) confermano la predittività del modello esponenziale.



A) Tratto da: Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9).



B) Tratto da: <https://ourworldindata.org/coronavirus>

Dimensioni della popolazione potenzialmente colpita da malattia COVID-19

L'incertezza sulla stima del vero numero di persone infettate da SARS-CoV-2 è alta, e a ciò consegue anche la difficoltà di determinare la gravità dell'infezione, l'incidenza di casi lievi o asintomatici e la loro possibile trasmissione. Stime di modelli suggeriscono che a Wuhan, la città con maggior casi COVID-19, ci sono sostanzialmente più casi di quelli ufficialmente segnalati, perché i casi più lievi potrebbero non essere stati catturati nella sorveglianza¹¹.

Quando e come sarà effettivamente possibile valutare la diffusione del contagio? Quando avremo dei sistemi per individuare gli **antigeni virali** nel sangue delle persone colpite da COVID-19. Probabilmente, in quel momento, riusciremo a fare un'indagine epidemiologica su tutta la popolazione per sapere chi l'ha avuto e chi no. Ad oggi non sappiamo dopo quanto tempo si sviluppano gli **anticorpi**, se sono protettivi, né quanto durano. Non conosciamo l'eventuale immunità futura di coloro che sono entrati a contatto con il virus¹¹.

La trasmissione con mezzi più remoti, come la trasmissione a bordo di un aereo, al piano di un hotel o in un complesso di appartamenti, è stata postulata come un modo per spiegare cluster insoliti. La contaminazione delle superfici ambientali può svolgere un ruolo importante nella trasmissione più di quanto non si pensi attualmente e gli schemi epidemiologici associati alla trasmissione remota potrebbe difficilmente distinguersi dai modelli previsti da contatto persona-persona o diffusione di grandi goccioline¹³.

Screening su casi sospetti sintomatici

Secondo le indicazioni adottate in Cina¹² la diagnosi molecolare con rTR-PCR tramite tampone deve essere condotta su quei soggetti **sintomatici** che soddisfano lo **screening dei criteri per sospetti pazienti**, ossia:

- pazienti con sintomi, quadro radiologico ed ematico indicativi, in assenza di dato epidemiologico;
- pazienti con sintomi e un criterio epidemiologico (contatto diretto con un malato, contatto con pazienti sintomatici ad alto sospetto, cluster).

Nei soggetti sintomatici che non soddisfano i criteri di screening, ma che non hanno una chiara storia epidemiologica e per i quali comunque non si può escludere la malattia da COVID-19 in base alla sintomatologia e all'imaging, meritano di ottenere ulteriore valutazione e diagnosi completa anche con il test molecolare.

Ogni paziente che risulti negativo deve essere nuovamente testato 24 ore dopo. Se un paziente sintomatico ha due esiti negativi successivi al test molecolare con rTR-PCR, e non ha altre manifestazioni cliniche ascrivibili al virus, può essere escluso dall'aver la malattia da COVID-19 e può essere dimesso dall'ospedale. Se un paziente non può essere escluso dall'aver COVID-19 in base alle manifestazioni cliniche, deve essere rivalutato con diagnosi molecolare ogni 24 ore fino a quando non la diagnosi non venga esclusa o confermata.

I casi confermati con un risultato positivo alla rTR-PCR devono essere ricoverati e trattati in base alla gravità delle loro condizioni (reparto di isolamento generale oppure terapia intensiva isolata).

Screening su casi asintomatici in popolazioni ad alto rischio

La tracciabilità dei contatti e l'isolamento dei casi sono interventi comunemente usati per il controllo dei focolai di malattie infettive. Quando l'agente patogeno ha contagiosità prima dell'insorgenza dei sintomi, il controllo dei focolai mediante il tracciamento dei contatti e il loro isolamento è più impegnativo. L'efficacia dei metodi di tracciamento dei contatti e di isolamento dipende da due fondamentali parametri epidemiologici: il numero di infezioni secondarie generate da ciascuna nuova infezione e la percentuale di trasmissione che si verifica prima dell'insorgenza dei sintomi. Inoltre, la probabilità di successo del tracciamento dei contatti e il ritardo tra l'insorgenza dei sintomi e l'isolamento è fondamentale, poiché i

casi che rimangono nella comunità possono infettare gli altri fino all'isolamento¹³. **L'identificazione più completa possibile dei casi subclinici (quelli che non manifestano febbre o tosse all'insorgenza dei sintomi) rimane quindi un'incognita cruciale e influisce fortemente sull'efficacia dello screening.** Dall'esame dei dati emersi dalla sorveglianza attiva dei passeggeri su navi da crociera o voli di rimpatrio, si stima che fino alla metà dei casi non mostri sintomi rilevabili al momento della diagnosi¹⁴.

Alcuni autori sostengono che l'86% delle infezioni non è documentata ma che queste infezioni non documentate riguardavano per il 55% soggetti altrettanto contagiosi di quelli con infezioni documentate. Inoltre, i dati tenderebbero ad indicare che una larga quota di infezioni non documentate era già in atto prima delle restrizioni relative ai viaggi e agli spostamenti in generale messe in atto in Cina dal 23 gennaio 2020, rafforzando la convinzione che **larga parte della capacità di diffusione del contagio venga proprio dai casi non documentati**¹⁵.

Quindi si ribadisce come il limite fondamentale dello screening consista nella difficoltà di rilevare individui infetti durante il loro periodo di incubazione o subito dopo l'insorgenza dei sintomi, visto che a quel punto si sentono ancora abbastanza sani da intraprendere le normali attività o viaggiare. Questa difficoltà è amplificata quando il periodo di incubazione è più lungo; le persone infette hanno una finestra più lunga in cui possono contagiare gli altri.

Come esempio di ciò si può ricordare che tutti i 565 giapponesi provenienti da Wuhan furono testati, sintomatici o meno, e otto erano risultati positivi per il virus. Di questi, cinque su otto erano asintomatici. Negli Stati Uniti, 14 asintomatici provenienti dalla nave da crociera Diamond Princess sono stati trovati infetti. Ricercatori giapponesi stimano che oltre il 90% dei casi non viene rilevato. Inoltre, bambini e giovani possono costituire un serbatoio per la trasmissione asintomatica, lievemente o pre-sintomatica¹⁶.

La carica virale osservata tramite tamponi nasofaringei e orofaringei è risultata simile nella popolazione di pazienti asintomatici e di pazienti sintomatici in una casistica cinese di 14 pazienti del primo gruppo di pazienti nella città di Wuhan¹⁷.

In sintesi, al momento dello screening i soggetti, viaggiatori e non, rientrano in una di queste 4 categorie:

1. sintomatico ma non consapevole del rischio di esposizione
2. consapevole del rischio di esposizione ma senza sintomi rilevabili
3. sintomatico e consapevole che potrebbe essersi verificata un'esposizione
4. né sintomatico né consapevole del rischio di esposizione.

I soggetti della categoria 4 sono fondamentalmente non rilevabili, e i soggetti nella seconda categoria sono rilevabili solo se consapevoli di essere stati esposti e disposti a riferire autonomamente³.

La possibilità di mettere in atto qualsivoglia azione di contenimento dell'epidemia passa verosimilmente attraverso la possibilità di identificare il maggior numero di portatori del virus per isolarli dal resto della popolazione. L'attenzione va quindi posta come abbiamo visto dai dati riferiti su quella larga parte di popolazione che risulta completamente asintomatica o ha un andamento subclinico non facilmente identificabile.

Il test più adatto per tale compito è la diagnosi molecolare con rTR-PCR tramite tampone nasofaringeo e/o orofaringeo. Poiché è tecnicamente impensabile effettuarlo su tutta la popolazione questo test va limitato a categorie particolari che per la loro attività possono involontariamente contagiare i loro contatti, a partire dai soggetti asintomatici che operano in contesto sanitario.

Rischio occupazionale

La motivazione di tale scelta si basa sulle seguenti considerazioni:

- 1) La percentuale di operatori sanitari (HCW - Health Care Workers) che ha sviluppato la malattia conclamata in precedenti epidemie (MERS e SARS-1) è elevata. Con la SARS alcuni autori hanno documentato fino al 60% dei casi¹⁸.

- 2) I dati attuali, aggiornabili continuamente, indicano che oltre l'8% di medici e infermieri impegnati nell'assistenza diretta a pazienti con COVID-19 hanno sviluppato la malattia o sono comunque positivi agli accertamenti eseguiti (GIMBE).
- 3) La percentuale di asintomatici potenzialmente positivi è elevata nella popolazione generale e quindi potrebbe esserlo anche in questa popolazione selezionata molto esposta, e mentre se si può supporre che siano in percentuale minore che nella popolazione generale, il loro ruolo professionale costituisce un rischio relativamente maggiore di ulteriore diffusione della malattia.
- 4) Rispetto alla SARS-1 i pazienti affetti da COVID-19 possono essere contagianti anche 24-48 ore prima di sviluppare sintomi.
- 5) Nessuno come questa popolazione selezionata è così esposta alla carica virale nonostante l' utilizzo dei DPI (dispositivi di protezione individuale), anche laddove questi siano sempre disponibili e correttamente utilizzati.
- 6) È reale il rischio che anche il personale non direttamente coinvolto nell'assistenza ai malati COVID-19 e di supporto nell'ambito sanitario, categorie più esposte rispetto alla popolazione generale, si infetti rimanendo asintomatico o paucisintomatico. Da valutare anche la possibilità pratica di igienizzazione profonda degli ambienti sanitari tenendo presente i dati di letteratura (cariche virali nell'aria ambiente e su superfici di contatto tipo tastiera di computer ecc.).

Perché gli asintomatici in queste categorie particolari? I soggetti sintomatici in ambito sanitario che sviluppano febbre, tosse, astenia hanno pochissime probabilità di avere sviluppato una patologia diversa dall'infezione da SARS-CoV-2 e quindi verrebbero messi comunque in isolamento, diverso a seconda del grado di compromissione. Lasciare invece senza accertamento gli asintomatici in queste categorie particolari è pericoloso per la loro maggiore ed inevitabile libertà di circolazione rispetto alla popolazione normale che dovrebbe essere attualmente in auto quarantena. Ciò non vuol certo significare che i soggetti divenuti sintomatici non possano eseguire il tampone ed altri test diagnostici di conferma e di follow-up nei tempi dovuti e secondo le indicazioni.

La negatività al primo tampone, inoltre, non necessariamente significa negatività assoluta (vedi tampone su feci). Esiste infatti la possibilità che i tamponi nasofaringei risultino inizialmente negativi o per scarsa carica virale o per precoce mancato accertamento di una malattia che si svilupperà in seguito¹⁹. Da sottolineare peraltro che avendo la popolazione di queste categorie particolari, diversamente dalla popolazione generale, una assai elevata possibilità di esposizione al virus, difficilmente l'esecuzione del test dopo circa 1 mese dall'esordio della epidemia potrebbe dare esito negativo per bassa carica virale, mentre lo potrebbe essere perché il singolo operatore non ha sviluppato la malattia. Rimanendo elevato il rischio di malattia anche in assenza di sintomi tali soggetti negativi al primo accertamento dovranno comunque essere sottoposti a controlli seriati (il primo a 5 gg?).

Rischio di comunità

Oltre al personale sanitario esistono categorie di soggetti asintomatici che in questo periodo, per motivi generalmente di lavoro, godono di libertà di movimento e quindi vengono a contatto con un numero ancora significativo di altre persone. Per questi soggetti valgono molte delle considerazioni prima elencate e se è certamente vero che la loro esposizione al rischio di essere contagiati è minore rispetto al personale sanitario essi sono ovviamente meno dotati di DPI limitandosi quasi sempre ad indossare la mascherina (auspicabile FFP3). Questi soggetti potrebbero essere individuati nelle seguenti categorie (si rimanda anche al Decreto PCM 8 marzo e suoi aggiornamenti):

1. assistiti nelle RSA?
2. farmacisti
3. forze di polizia (polizia, carabinieri, agenti di custodia)
4. militari in servizio
5. personale dei servizi essenziali (luce, gas, acqua, collegamenti telefonici e internet)

6. personale della distribuzione alimentare al pubblico
7. personale dei mezzi di pubblica utilità (trasporti urbani, ferrovie)
8. personale addetti alla stampa
9. lavoratori di attività a ciclo continuo non interrompibile
10. autisti di trasporti indispensabili e corrieri
11. edicolanti
12. case circondariali
13. conventi e comunità monastiche attive nella assistenza
14. volontari in generale
15. centri di prima accoglienza migranti.

Sitografia

1. [Evoluzione casi clinici COVID-19 nel mondo](#). Rappresentazione dinamica dei casi di infezione confermata, dei deceduti e dei guariti. Servizio realizzato da Johns Hopkins University - [Lancet 19.02.2020](#).
2. LitCovid, hub informativo della NLM dedicato al Coronavirus: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>
3. Max Roser, Hannah Ritchie and Esteban Ortiz-Ospina (2020) - "Coronavirus Disease (COVID-19) – Statistics and Research". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource] <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Risorsa gratuita creata da Max Roser, ricercatore dell'università di Oxford, che mette a disposizione dati e ricerche su tematiche globali di pubblica utilità. Lo scopo di questa condivisione di informazioni è rendere più agevole la ricerca di soluzioni per queste problematiche complesse. La pagina citata è realizzata tramite rielaborazione e resa dinamica, con grafici interattivi, dei dati pubblicati da WHO nei Situation Report giornalieri.
4. WHO [Situation report](#). Documenti pubblicati quotidianamente da WHO sull'andamento dell'epidemia.
5. [Features, EvaluaHandbook of COVID-19 Prevention and Treatmenttion and Treatment of Coronavirus \(COVID-19\)](#) e-pub StatPearl. E-book gratuito, peer-reviewed, indicizzato da Pubmed e reso disponibile (licenza Creative Commons) dall'editore StatPearls.
6. WHO COVID-19 technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>. Documento WHO che fornisce informazioni per laboratori e altri soggetti coinvolti nei test su pazienti con polmonite sospetta riconducibile a COVID-19.
7. YouTube: [How Coronavirus Test Kits Work | WSJ](#). Video del Wall Street Journal girato in un laboratorio di Singapore per comprendere il funzionamento del test diagnostico e le sue criticità. Caricato online il 26 febbraio 2020.
8. Handbook of Covid-19 prevention and treatment <https://covid-19.alibabacloud.com/>. Redatto da esperti del The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine (FAHZU) che hanno trattato centinaia di pazienti affetti da Covid-19, il manuale fornisce linee guida e best practice utili per tutti i dipartimenti e personale sanitario coinvolto nella gestione dell'emergenza. Il testo è disponibile in inglese e cinese e verrà a breve tradotto in più lingue, italiano compreso.

Bibliografia

- ¹ Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. BMJ 2020; 368: m810. <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>.
- ² Cowling BJ, Leung GM. Epidemiological research priorities for public health control of the ongoing global novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. Euro Surveill 2020; 25. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000110>.
- ³ Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
- ⁴ Heather Boerner. Scientists Seek Answers to Hypertension–COVID-19. https://www.medscape.com/viewarticle/926665_print.
- ⁵ Zhou F et al Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. www.thelancet.com Published online March 9, 2020.
- ⁶ Tao Liu et al The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019 Health Sciences <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.
- ⁷ Xiaoling Xu: Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab chinaXiv:202003.00026v1
- ⁸ The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine: Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. March 2020, English edition.
- ⁹ Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [Tao Ai*](#), [Zhenlu Yang*](#), [Hongyan Hou](#), [Chenao Zhan](#), [Chong Chen](#), [Wenzhi Lv](#), [Qian Tao](#), [Ziyong Sun](#), [Liming Xia](#) Radiology on line feb 26, 2020.
- ¹⁰ Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [Tao Ai*](#), [Zhenlu Yang*](#), [Hongyan Hou](#), [Chenao Zhan](#), [Chong Chen](#), [Wenzhi Lv](#), [Qian Tao](#), [Ziyong Sun](#), [Liming Xia](#) Radiology on line feb 26, 2020.
- ¹¹ Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the SARS-CoV-2 outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet 2020;395:689-97.
- ¹² The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine: Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. March 2020, English edition.
- ¹³ Hellewell J et al. Feasibility of controlling SARS-CoV-2 outbreaks by isolation of cases and contacts.
- ¹⁴ Gostic et al Estimated effectiveness of symptoms.
- ¹⁵ Li, Ruiyun; Pei, Sen; Chen, Bin; Song, Yimeng; Zhang, Tao; Yang, Wan; Shaman, Jeffrey (2020): Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). In: Science (New York, N.Y.). DOI: 10.1126/science.abb3221.
- ¹⁶ MacIntyre, C. R. (2020): On a knife's edge of a COVID-19 pandemic: is containment still possible? In: Public.Health.Res.Pract. n. 1, 30, 10.17061/phrp3012000. DOI: 10.17061/phrp3012000.
- ¹⁷ Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med 2020 Feb 19
- ¹⁸ Cheng, V. C. C.; Wong, S. C.; Chen, J. H. K.; Yip, C. C. Y.; Chuang, V. W. M.; Tsang, O. T. Y. et al. (2020): Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. In: Infect.Control Hosp.Epidemiol., pp. 1–24. DOI: 10.1017/ice.2020.58.
- ¹⁹ De Fazio, Camilla (17 marzo): Coronavirus. Tamponi per tutti? “Inutile, oltre che impossibile”. Intervista al presidente dei Microbiologi italiani, Pierangelo Clerici. In: Quotidiano Sanità 2020, 17 marzo. Disponibile online in http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=82710.