

COVID-19: indicazioni in merito ai test sierologici

Le attuali indicazioni nazionali di riferimento sono contenute nella circolare del Ministero della Salute 0016106-09/05/2020-DGPRE-DGPRE-P, che si assume in toto quale riferimento da cui discendono le indicazioni operative che seguono.

In particolare si richiama quanto indicato in merito alla utilità dei test sierologici nella ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale in quanto:

1. sono uno strumento importante per stimare la diffusione dell'infezione in una comunità;
2. la sierologia può evidenziare l'avvenuta esposizione al virus;
3. i metodi sierologici possono essere utili per l'identificazione dell'infezione da SARS-CoV-2 in individui asintomatici o con sintomatologia lieve o moderata che si presentino tardi alla osservazione clinica;
4. i metodi sierologici possono essere utili per più compiutamente definire il tasso di letalità dell'infezione virale rispetto al numero di pazienti contagiati da SARS-CoV-2.

I test sierologici per la ricerca degli anticorpi ai fini della tutela della salute pubblica possono quindi trovare spazio di impiego nei percorsi di valutazione epidemiologica della sieroprevalenza della popolazione generale; all'interno di percorsi di screening promossi da DG Welfare o dalle ATS d'intesa con la direzione regionale dedicati a specifiche collettività; ad ulteriore complemento nei percorsi di riammissione nella vita sociale dei soggetti con sospetto COVID 19; oltre che all'interno di specifici percorsi clinici.

I laboratori pubblici e privati specializzati in Microbiologia e Virologia o con sezioni specializzate in Microbiologia e Virologia possono erogare esami sierologici per anticorpi SARS-COV-2.

In merito ai test sierologici disponibili viene precisato che:

- ✓ *la qualità e l'affidabilità di un test dipendono in particolare dalle due caratteristiche di specificità e sensibilità, e pertanto, sebbene non sussistano in relazione ad esse obblighi di legge, è fortemente raccomandato l'utilizzo di test del tipo CLIA e/o ELISA che abbiano una specificità non inferiore al 95% e una sensibilità non inferiore al 90%, al fine di ridurre il numero di risultati falsi positivi e falsi negativi. Al di sotto di tali soglie, l'affidabilità del risultato ottenuto non è adeguata alle finalità per cui i test vengono eseguiti.*

Le indicazioni nazionali sopra richiamate precisano che i test basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG specifici per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, secondo il parere espresso dal Comitato tecnico scientifico istituito presso il Dipartimento di Protezione civile, non possono, allo stato attuale dell'evoluzione tecnologica, sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di RNA virale dai tamponi nasofaringei, secondo i protocolli indicati dall'OMS.

- ✓ *i test rapidi (test eseguiti su sangue capillare), essendo di natura puramente qualitativa, possono solo indicare la presenza o assenza di anticorpi. Si fa presente che, al meglio delle conoscenze oggi disponibili, non vi sono al momento evidenze prodotte da organismi terzi in relazione alla loro qualità.*

Il DPCM 26 aprile 2020 all'art.2 comma 6 dispone l'attuazione di quanto previsto nell'allegato 6 del DPCM stesso "Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure per il contrasto e il contenimento del virus COVID 19 negli ambienti di lavoro fra il Governo e le parti sociali" ove è previsto che "Il medico competente applicherà le indicazioni delle Autorità Sanitarie. Il medico competente, in considerazione del suo ruolo nella valutazione dei rischi e nella sorveglianza sanitaria, potrà suggerire l'adozione di eventuali mezzi diagnostici qualora ritenuti utili al fine del contenimento della diffusione del virus e della salute dei lavoratori".

Si richiama altresì la nota ministeriale prot 0014915-29/04/2020-DGPRE-DGPRE-P avente ad oggetto "Indicazioni operative relative alle attività del medico competente nel contesto delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus SARS-CoV-2 negli ambienti di lavoro e nella collettività" ove si richiama che "I test sierologici, secondo le indicazioni dell'OMS, non possono sostituire il test diagnostico molecolare su tampone, tuttavia possono fornire dati epidemiologici riguardo la circolazione virale nella popolazione anche lavorativa. Circa l'utilizzo dei test sierologici nell'ambito della sorveglianza sanitaria per

l'espressione del giudizio di idoneità, allo stato attuale, quelli disponibili non sono caratterizzati da una sufficiente validità per tale finalità. In ragione di ciò, allo stato, non emergono indicazioni al loro utilizzo per finalità sia diagnostiche che prognostiche nei contesti occupazionali, né tantomeno per determinare l'idoneità del singolo lavoratore."

Le indicazioni che seguono fanno riferimento agli indirizzi forniti da Ministero della Salute sopra citati; il contenuto potrà essere aggiornato in base all'evoluzione della situazione epidemiologica, delle conoscenze scientifiche disponibili e ad eventuali nuovi indirizzi nazionali.

A. Utilizzo dei test sierologici da parte del Servizio Sanitario Regionale

✓ **Valutazione epidemiologica della sieroprevalenza della Popolazione Generale**

Regione Lombardia aderisce allo studio sieroepidemiologico proposto da Ministero della Salute sulla popolazione generale. Lo studio, che vede la identificazione di un campione rappresentativo della realtà regionale e delle sue differenze territoriali, è finalizzato a caratterizzare le differenze di sieroprevalenza tra le varie fasce di età, di localizzazione territoriale e di professione, così da meglio comprendere le caratteristiche epidemiologiche e fornire fondamentali informazioni per lo studio della patogenesi e lo sviluppo di strategie mirate.

✓ **Percorsi di screening dedicati a particolari collettività**

- Si fa riferimento al percorso di screening già in essere per gli **operatori sanitari e socio sanitari, sia ospedalieri che della medicina territoriale.**

Si richiama l'obbligo per il personale di dare comunicazione nel più breve tempo possibile ai Servizi competenti dell'insorgenza di sintomatologia suggestiva per COVID-19, che comporta effettuazione di tampone nasofaringeo e isolamento al domicilio (analogamente a quanto indicato nella FASE 4 del percorso strutturato di screening).

Di seguito si riassumono gli elementi fondamentali, ripresi nella flow chart.

Percorso di screening ROUND 1: ogni operatore viene sottoposto quotidianamente alla misurazione della temperatura corporea e solo una volta fino al termine del round 1 al test sierologico. Eventuali ulteriori ROUND di test sierologici saranno valutati in seguito. Il test della ricerca virale con PCR (tampone) verrà invece eseguita a seguito di ogni episodio di rilevazione di una temperatura $\geq 37,5^\circ$.

FASE 1 misurazione quotidiana della temperatura corporea ad inizio e a fine turno

- *gli operatori con $\geq 37,5^\circ$ verranno inviati all'esecuzione di tampone per la ricerca del genoma virale (ossia FASE 4)*
- *gli operatori con $< 37,5^\circ$ passano alla FASE 2*

FASE 2 gli operatori negativi alla fase 1 (operatori con rilievo di temperatura corporea $< 37,5^\circ$) e non ancora sottoposti al test sierologico del ROUND 1, verranno sottoposti ad un test di analisi sierologica per la ricerca di anticorpi anti SARS-CoV-2 su siero o plasma con metodi ELISA, CLIA o equivalenti:

- *gli operatori per i quali si evidenzia la positività alla ricerca anticorpale (esito positivo o dubbio) sono inviati all'esecuzione del tampone per la ricerca del genoma virale (cioè invio a FASE 3); si chiede alle Strutture che ne curano l'esecuzione di garantire la minor distanza temporale possibile tra il ricevimento dell'esito al test sierologico e il ricevimento dell'esito al tampone. La positività al test sierologico comporta l'isolamento domiciliare fiduciario.*
- *gli operatori per i quali si evidenzia la negatività proseguono la propria attività*

FASE 3 tampone per la ricerca del genoma virale in soggetti positivi o dubbi alla sierologia: gli operatori positivi o dubbi alla fase 2 eseguono un tampone per la ricerca del genoma virale:

- *gli operatori per i quali si evidenzia la positività alla ricerca del genoma virale (ESITO POSITIVO O DEBOLMENTE POSITIVO) vengono esclusi dal lavoro per le cure del caso e il periodo di quarantena;*
- *gli operatori per i quali si evidenzia la negatività proseguono l'attività*

FASE 4 tampone per la ricerca del genoma virale in soggetti positivi ai sintomi (temperatura); gli operatori positivi alla fase 1 eseguono un tampone per la ricerca del genoma virale:

- *gli operatori per i quali si evidenzia la positività (esito positivo o debolmente positivo) alla ricerca del genoma virale vengono esclusi dal lavoro per le cure del caso e il periodo di quarantena;*
- *per gli operatori per i quali si evidenzia la negatività, il rientro potrà avvenire alla scomparsa dei sintomi, previo ulteriore tampone di conferma della negatività come definito nella nota Protocollo G1.2020.0016575 del 10/04/2020 avente ad oggetto: *Ulteriori chiarimenti in ordine ai criteri di effettuazione dei tamponi per la sorveglianza sanitaria degli operatori sanitari e socio-sanitari; al rientro dal lavoro sono comunque sottoposti allo screening di fase 1 ed eventualmente allo screening di fase 2.**

L'adesione al percorso di screening mediante ricerca anticorpale e successiva ricerca virale (fasi da 2 a 3) è volontaria, prevede la raccolta del consenso dietro informativa circa la capacità del percorso stesso di identificare COVID-19 anche asintomatici; va precisato che:

- ✓ il programma di screening è un unicum dalla fase 1 alla fase 4 e potranno essere previste eventuali ripetizioni, secondo indicazioni regionali ovvero eventuali variazioni del percorso in relazione a nuove evidenze scientifiche;
- ✓ la positività alla ricerca degli anticorpi non è indice certo di protezione immunologica verso infezione da SARS-CoV-2;
- ✓ la positività alla ricerca degli anticorpi non è indice di contagiosità del soggetto testato;
- ✓ la negatività alla ricerca degli anticorpi non garantisce circa l'assenza di pregresso contagio né della non contagiosità del soggetto testato;
- ✓ l'adesione al percorso deve essere integrale effettuando, quando previsto, la ricerca dell'RNA virale.

▪ **Collettività con presenza di soggetti fragili; altre particolari categorie**

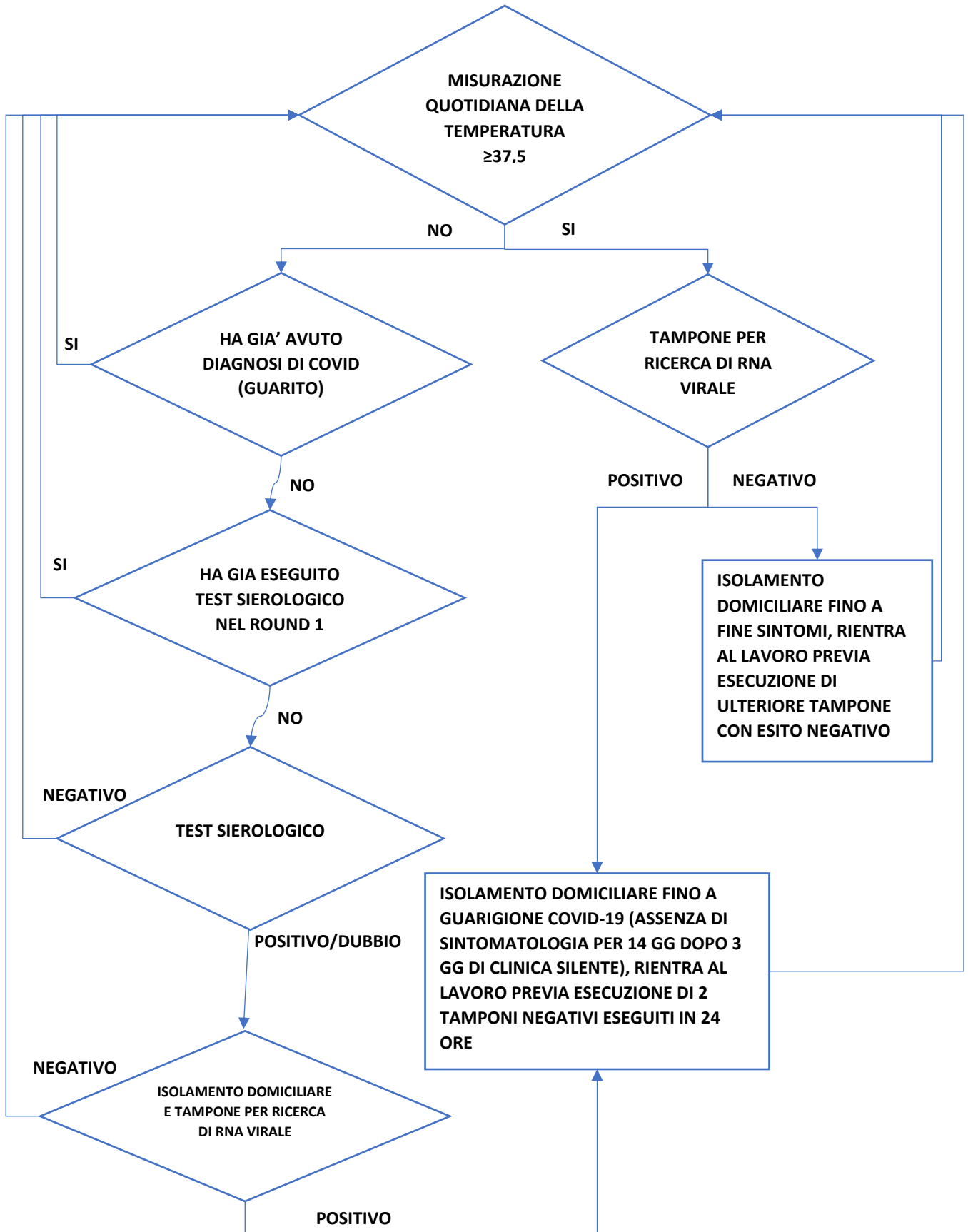
Per i soggetti fragili ospiti di particolari collettività chiuse e per gli operatori delle stesse, va considerata la programmazione di un percorso di screening utilizzando test sierologici con ricerca anticorpi anti SARS-CoV-2 con metodica CLIA o ELISA o equivalenti.

In caso di esito positivo si procede all'effettuazione del test molecolare (tampone), secondo il percorso sopra indicato.

Al riguardo seguiranno indicazioni operative.

Successivamente si procederà con altre categorie di soggetti (ad esempio forze dell'ordine e polizia locale).

FLOW CHART SCREENING OPERATORI SANITARI



- ✓ **Percorsi di riammissione nella vita sociale delle persone poste in isolamento domiciliare durante la fase del lock-down.**

Fermo restando che con DGR 3114/2020 del 7/5/2020 è definito che per i contatti di nuovi casi (oltre che per tutti i casi sintomatici) è prevista l'effettuazione della ricerca del genoma virale (tampone), si riportano di seguito le modalità di riammissione nella vita sociale delle persone poste in isolamento domiciliare durante la fase del lock-down. Si tratta pertanto di una casistica in progressivo esaurimento.

Le seguenti indicazioni superano la nota della Direzione Generale Welfare - Protocollo G1.2020.0017030 del 15/04/2020 avente ad oggetto: *Percorso per riammissione in collettività lavorativa dopo periodo di assenza dal lavoro per coloro che effettuano attività di cui agli allegati 1, 2 e 3 del DPCM del 10 aprile 2020 così come integrate dall'Ordinanza di Regione Lombardia n. 528 del 11/4/2020* e integrano la nota Protocollo G1.2020.0017959 del 22/04/2020 avente ad oggetto: *Utilizzo test sierologici – Allegato 2.*

In premessa si richiamano le circolari del Ministero della Salute 0011715-03.04.2020-DGPRES-DGPRES-P e 0016106-09/05/2020-DGPRES-DGPRES-P, ove si precisa che i test di ricerca anticorpale, secondo il parere espresso dal Comitato Tecnico Scientifico nazionale, non possono, allo stato attuale dell'evoluzione tecnologica, sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di RNA virale dai tamponi nasofaringei secondo i protocolli indicati dall'OMS.

Il presente percorso è dedicato alle persone poste in isolamento domiciliare durante la fase del lock-down e ha la finalità di consentire il reinserimento in sicurezza di tali soggetti nella vita sociale, ivi compresa la riammissione nelle collettività di lavoro, a prescindere dal settore di impiego e se tali attività siano state oggetto o meno di misure interdittive a tutto il 4 maggio c.a..

Per il reinserimento nella vita sociale delle persone sottoposte a misure quarantenarie dall'inizio della c.d. fase-2 si rimanda alla DGR XI/3114 del 7/5/2020 "Determinazioni in merito alle attività di sorveglianza in funzione dell'epidemia COVID-19".

Tutti i **casì COVID** (compresi i soggetti clinicamente guariti ma con rilievo ancora di tampone positivo) sono dichiarati **guariti COVID** dopo 14 gg di clinica silente e con doppio tampone negativo (24 ore di distanza). A tali soggetti in virtù di questo percorso non viene proposto il test anticorpale; la conclusione del periodo di Isolamento domiciliare obbligatorio viene dichiarato da ATS – Dipartimento di Igiene e Prevenzione Sanitaria (DIPS).

Per procedere alla riammissione progressiva della popolazione nelle collettività il SSR prende in considerazione le tipologie di cittadini poste in isolamento domiciliare fiduciario durante la fase di lock-down. Appartengono a questa macrocategoria soggetti che **non sono stati sottoposti a test per ricerca di genoma virale**, con storia di:

1. sintomatologia, con quadri simil influenzali, segnalati da MMG/PLS/CA ad ATS che non hanno presentato in anamnesi evidenza di contatto con caso;
2. contatto con caso con manifestazione sintomatica, identificati da ATS a seguito di indagine epidemiologica;
3. contatto con caso senza manifestazione sintomatica, identificati da ATS a seguito di indagine epidemiologica.

I soggetti appartenenti a tali categorie concludono l'isolamento domiciliare fiduciario dopo 14 giorni di clinica silente (categorie 1 e 2) e/o dall'ultimo contatto con il caso (categoria 3)¹.

¹ INDICAZIONI AD INTERIM PER L'EFFETTUAZIONE DELL'ISOLAMENTO E DELLA ASSISTENZA SANITARIA DOMICILIARE NELL'ATTUALE CONTESTO COVID-19 - aggiornato al 7 marzo 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n.1/ 2020)

Stante quanto sopra, al fine di aumentare l'efficienza della valutazione circa la probabilità di immettere nella vita sociale un soggetto non ancora guarito (e pertanto contagioso), a questi soggetti viene offerta la possibilità di sottoporsi ad indagine sierologica.

L'ATS di competenza territoriale per residenza ne cura l'organizzazione dell'esecuzione e la gestione dell'esito.

Segue la declinazione in forma tabellare degli adempimenti derivanti dall'esito del test sierologico; l'adesione al test è sempre volontaria e il soggetto deve essere informato del significato dell'esito e delle azioni conseguenti.

ESITO	SIGNIFICATO	ADEMPIMENTI PER LA RIAMMISSIONE NELLA VITA SOCIALE DELLE PERSONE POSTE IN ISOLAMENTO DOMICILIARE PER SOSPETTA COVID-19 O PER CONTATTO STRETTO CON CASO	
Negativo	Assenza o un livello molto basso di anticorpi diretti contro il virus. <i>Questo accade in assenza di infezione o durante il periodo di incubazione e negli stadi precoci della malattia</i>	Se il soggetto è in categoria 1 (manifestazione sintomatica senza storia di contatto di caso) la domiciliazione fiduciaria si conclude alla risoluzione dei sintomi.	
		Se il soggetto è in categoria 2 (storia di contatto con caso con manifestazione sintomatica) la domiciliazione fiduciaria si conclude dopo 14 giorni di clinica silente dalla risoluzione dei sintomi	
		Se il soggetto è in categoria 3 (storia di contatto con caso senza manifestazione sintomatica) la domiciliazione fiduciaria si conclude dopo 14 giorni di clinica silente dal contatto con il caso	
Dubbio	Esito dubbio	Il soggetto è invitato a ripetere il test sierologico dopo una settimana e prosegue la domiciliazione	
Positivo	Presenza di anticorpi <i>Un risultato positivo deve essere comunque interpretato in associazione con gli esiti clinici e l'eventuale ricerca del genoma virale su tampone rinofaringeo</i>	Il soggetto prosegue la domiciliazione fiduciaria ed effettua tampone nasofaringeo per ricerca di RNA virale. Sui contatti stretti asintomatici va effettuata un'anamnesi per rilevare l'eventuale presenza di sintomi non segnalati	Se tampone negativo il soggetto viene riammesso nella vita sociale
			Se tampone positivo il soggetto viene classificato come <u>caso</u> , si effettua segnalazione su sMAINF, si dispone la domiciliazione obbligatoria per il caso e la domiciliazione fiduciaria per i conviventi e contatti stretti

Elementi organizzativi omogenei:

- ✓ test non viene eseguito retro-attivamente ai soggetti per i quali è già stata dichiarata conclusa la quarantena da oltre un mese
- ✓ per i soggetti in categoria 1 e 2, il MMG, nel segnalare il nome ad ATS, deve dichiarare la data di conclusione dei sintomi
- ✓ per i soggetti in categoria 3 ATS deve definire la data dell'ultimo contatto certo
- ✓ ATS individua i punti prelievo del territorio da coinvolgere e le modalità organizzative per conferire l'elenco dei candidabili
- ✓ il laboratorio invia il referto ad ATS che restituisce all'utente con le indicazioni circa gli eventuali approfondimenti

B. Utilizzo dei test sierologici extra Servizio Sanitario Regionale

Condizioni per offerta dei test sierologici extra Servizio Sanitario Regionale

Si ribadisce che l'esecuzione di test sierologici, al di fuori di percorsi organizzati di verifica dei risultati ottenuti, riveste scarso significato e può contribuire a creare false aspettative e comportamenti a potenziale rischio nei cittadini interessati.

L'utilizzo dei test al di fuori del SSR comporta in ogni caso il rispetto di quanto segue:

- a. Come indicato nella circolare ministeriale 0016106-09/05/2020-DGPRES-DGPRES-P, i test per la ricerca di immunoglobuline *non essendo autodiagnostici, non devono essere venduti o messi a disposizione di "profani", come definiti dall'articolo 1, comma 1, lettera d) del Decreto legislativo 8 settembre 2000, n. 332 recante "Attuazione della Direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro"*: pertanto esiti derivanti esclusivamente da tali modalità erogative non saranno presi in considerazione (vedi punto c);
- b. E' necessario l'uso di test marcati CE ai sensi del D. Lgs. 332/00, prevedendone la refertazione solo da parte di personale di laboratorio.
- c. I test sierologici sia rapidi che con metodica CLIA o ELISA o equivalenti devono essere effettuati esclusivamente in laboratori di microbiologia e virologia o con sezione specializzata in microbiologia e virologia autorizzati e/o accreditati e/o a contratto con il SSR.
- d. Qualora all'interno di una offerta extra SSR vengano utilizzati i test rapidi basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG specifici per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, l'eventuale positività riscontrata deve essere accertata e refertata dal laboratorio e ad essa deve seguire la verifica mediante sierologia con metodica CLIA o ELISA o equivalenti.
- e. La positività a test sierologico con metodica CLIA o ELISA o equivalenti comporta la verifica della contagiosità mediante ricerca dell'RNA virale (tampone).

Nel caso in cui si intenda effettuare in uno specifico ambito collettivo (esempio ambiente di lavoro) un percorso di screening dei soggetti appartenenti a tale collettività, va data comunicazione ad ATS, riportando le seguenti informazioni:

- il medico, responsabile per gli aspetti sanitari del percorso;
- il numero dei soggetti che si prevede di coinvolgere;
- il laboratorio che effettua il test rapido, qualora previsto come primo step;
- la documentazione relativa al test rapido che si intende utilizzare;
- il laboratorio che effettua il test sierologico con metodica CLIA o ELISA o equivalenti;
- la documentazione relativa al test sierologico con metodica CLIA o ELISA o equivalenti;
- la documentazione atta a comprovare di avere informato i soggetti coinvolti:
 - o sul significato dello screening e dei test,
 - o dell'invio dell'esito positivo del sierologico ad ATS,
 - o dell'isolamento domiciliare a seguito di positività del sierologico con metodica CLIA o ELISA o equivalenti, fino all'esito negativo del test molecolare.
- la documentazione circa la volontarietà di adesione a tutto il percorso di screening e la modalità di trattamento dei dati sanitari;
- l'evidenza della disponibilità di test per la ricerca del genoma virale, acquisita oltre la quota che deve essere garantita dalla rete dei laboratori per COVID-19 per il SSR; tale quota deve essere pari ad almeno il 10% del numero di soggetti arruolati.
- La disponibilità può essere acquisita sia dai laboratori della rete lombarda dei laboratori per Covid 19 oppure al di fuori purché il laboratorio sia nella rete dei laboratori per l'effettuazione del test molecolare riconosciuti dal Ministero della Salute.
- I laboratori accreditati ed autorizzati inseriti nella rete lombarda dei laboratori per COVID 19 devono processare in via prioritaria i test secondo le indicazioni regionali e per quantitativi non inferiori a quelli che verranno definiti con apposita delibera indicante altresì la tariffa del test per la ricerca del genoma virale.

Si precisa che

- la verifica della correttezza dei percorsi sopra indicati è in capo al medico responsabile

- i relativi costi NON sono in carico al SSR;
 - il referto positivo a test sierologico con metodica CLIA o ELISA o equivalenti deve essere comunicato alla ATS di residenza del soggetto, attraverso gli appositi flussi predisposti secondo specifiche indicazioni regionali, indicando:
 - i dati anagrafici;
 - il telefono;
 - il referto del test;
 - la data di avvio dell'isolamento fiduciario;
 - la data prevista per l'effettuazione del tampone
- e comporta l'avvio del percorso di sorveglianza di *caso sospetto*.