

**28 Ottobre 2020**

## **COVID-19: strumenti per decisioni politiche fondate sulle prove**

### **a cura della Associazione Italiana di Epidemiologia**

La diffusione rapida ed estesa della pandemia richiede l'adozione di contromisure urgenti. Ma quando le azioni interferiscono con interessi e libertà individuali, se si vuole costruire consenso e adesione ai provvedimenti, è necessario spiegare gli elementi razionali su cui si basano le decisioni..

L'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) propone che, oltre ai dati sintetici diffusi quotidiana mente dal Ministero della Salute , siano periodicamente resi disponibili dati elaborati anche a livello regionale, secondo uno schema condiviso di indicatori che permettano di seguire le variazioni di incidenza di Covid-19 per gruppi di età, per aree geografiche dettagliate, per gravità clinica.

In questo documento vengono presentate tre proposte di strumenti che possono essere rese omogenee nelle diverse Regioni, a partire da quelle con le quali AIE sta attualmente lavorando (Lazio, Puglia, Sicilia, Piemonte, Emilia-Romagna). La prima proposta (A) riguarda i sistemi informativi e la loro standardizzazione, la seconda (B) l'uso razionale dei tamponi, in particolare quelli antigenici, e la terza (C) riguarda l'impostazione del triage e della prescrizione di test da parte dei medici di medicina generale e dei pediatri (eventualmente estendibile alla popolazione generale nella gestione dei soggetti con sintomi).

Ciascuna parte è corredata da un documento in appendice più analitica.

### **A. Indicatori per monitoraggio regionale durante la fase acuta di pandemia**

La comprensione dell'emergenza che stiamo attraversando, e delle possibili soluzioni, non può che fondarsi sulla condivisione delle conoscenze e sulla possibilità di alimentare linee di indagine e di approfondimento, attraverso il massimo coinvolgimento possibile del mondo della ricerca. Ogni regione dovrebbe dotarsi di un cruscotto che contiene parte degli indicatori elencati e che permette anche di visualizzare in tempo reale la **georeferenziazione dei singoli casi su mappa**, al fine di individuare graficamente i maggiori cluster.

Il gruppo di lavoro AIE ha preso in considerazione le esperienze di alcune Regioni e ha identificato le informazioni più rilevanti e più facilmente ottenibili per le azioni di sanità pubblica da realizzare. Si propone di effettuare in ogni regione su base giornaliera le valutazioni qui indicate, per un arco di tempo di almeno 7 giorni.

#### 1. Indicazioni di tenuta del sistema

##### 1.1 Proporzioni positivi

Sono fornite dalla proporzione **dei primi tamponi positivi sul totale di tutti coloro che hanno fatto almeno un tampone**. Proporzioni superiori al 10-12% sono considerate indicative di una bassa sensibilità del sistema, con gli attuali livelli di incidenza. In futuro, tale proporzione andrà calibrata sulla base della evoluzione della epidemia.

##### 1.2 Casi collegati a focolai

Tale indicatore è già raccolto dal monitoraggio ministeriale ed indica la capacità di identificazione delle catene di trasmissione. Se la percentuale di casi non associati a catene di trasmissione noti aumenta, l'allerta è alta. Una criticità specifica è legata alla definizione di focolaio epidemico basata su due o più casi associati tra loro, anche in ambito familiare. Con tale definizione risulta sovra-rappresentata la quota di focolai familiari. Inoltre l'attuale aumento del carico di lavoro privilegerà il rintraccio dei soli contatti conviventi, più facili da raggiungere e testare e quindi il dato potrà esser molto distorto. Sembra opportuno effettuare analisi in cui si verifica la quota di casi collegati a focolai di dimensioni maggiori di 3, dato che il numero medio dei componenti in di un nucleo familiare in Italia è 2,3.

I dati dei sistemi di sorveglianza indicano che per una frazione alta di casi non si riesce a identificare le modalità di trasmissione (nel Lazio nel 60% dei casi). Diversi studi mostrano anche che la maggior parte delle infezioni

sono attribuibili ad una frazione piccola di casi (il più grande studio di contact tracing in 2 stati indiani riporta che il 71% delle persone infette non ha contagiato nessuno mentre **solo l'8% dei pazienti è risultato collegato al 60% delle nuove infezioni osservate**).

### 1.3 Ritardo di osservazione

Un'ulteriore verifica da fare a livello regionale è sul ritardo tra presunta data di contagio ed identificazione del caso (data di diagnosi). Attualmente i dati nazionali indicano che la mediana di ritardo dalla data inizio sintomi alla diagnosi è di circa 3 giorni, a questi vanno aggiunti i 6 giorni di probabile tempo di incubazione ed almeno un giorno di attesa prima di rivolgersi al medico. Inoltre va considerata la data di segnalazione se diversa dalla data di diagnosi. Una sofferenza del sistema porterà ad un allungamento dei tempi di accertamento, ma soprattutto la conoscenza di tale intervallo è importante per prevedere i tempi di effetto di eventuali nuove contromisure adottate e la crescita di casi, ospedalizzazioni e ammissioni in ICU nel periodo intercorrente.

## 2. Indicatori di diffusione

Per descrivere la diffusione dell'epidemia nella popolazione l'indicatore di base fondamentale è **l'incidenza di casi confermati (7/14 giorni) per 100.000 abitanti**.

### 2.1 Per provincia

L'incidenza deve essere considerata per una specifica settimana per area geografica, come un confronto tra le province (vedi esempio in appendice relativo al Piemonte), in cui sono riportati anche i valori della stima di precisione del valore numerico osservato.

### 2.2 Per comune

L'ulteriore dettaglio locale deve essere considerato con una disaggregazione per comune. Affiancato al dato di incidenza puntuale si può utilizzare un dato di variazione % rispetto al periodo precedente, per avere un'idea dell'andamento nel tempo della situazione, come proposto dalle regioni Piemonte e Puglia. L'idea è quella che due situazioni di grande diffusione potrebbero essere interpretate diversamente se in miglioramento o in peggioramento rispetto al periodo precedente. Per piccole aree ci potrebbe essere un fenomeno oscillatorio casuale da tenere in considerazione.

Variazioni rilevanti nella frequenza locale vengono evidenziate da un confronto dell'ultima settimana con le due precedenti. Anche in questo caso è importante per i decisori valutare se incrementi localizzati di incidenza sono dovuti a singoli focolai circoscrivibili, per cui il dato di maggior diffusione non è riferibile all'intera comunità locale. E' utile pertanto considerare anche i casi collegati, ma anche qui la definizione di focolaio epidemico con due soli casi può essere fuorviante e va verificata per focolai di maggiori dimensioni. Per evitare di individuare alcune zone come critiche a seguito di focolai nelle residenze per anziani si suggerisce di valutare separatamente i casi in RSA/CRA. Ovviamente si dovrà fare un monitoraggio ad hoc per valutare la trasmissione in questo ambito.

Sulla base di queste analisi andrà organizzato il raggruppamento più opportuno per l'analisi del rischio. Più è piccola l'unità geografica più si può essere specifici nell'applicare misure restrittive, ma il rischio è di essere imprecisi perché pochi casi di differenza possono fare oscillare molto le stime.

### 2.3 Sistemi georeferenziati

I dati georeferenziati all'indirizzo di residenza permettono di produrre mappe ed elaborazioni frequenti. Uno dei problemi della nuova ondata è l'interessamento delle aree urbane (es Roma, Milano, Napoli), quindi oltre alle mappe settimanali dei tassi di incidenza per comuni ci si dovrebbe concentrare in particolare su analisi per sottoaree all'interno di grandi comuni. L'esperienza della regione Lazio ne riporta un sistema per la graduazione del livello di rischio delle diverse aree della regione basato anche su analisi di cluster (sempre su dati settimanali e per ASL e distretti sanitari e per quartieri di Roma).

### 2.4 Per età

L'incidenza deve essere calcolata anche stratificando per classi di età per individuare criticità specifiche come aumento dei casi tra gli anziani o nelle scuole. Ad esempio nel grafico riportato in appendice risulta l'incremento maggiore nella classe di età 14-18 anni che sembra precedere tutte le altre classi di età (Piemonte). L'osservazione è rilevante per le misure di contrasto alla diffusione. L'allerta cresce all'aumentare dell'incidenza tra gli anziani

### 2.5 Gravità della malattia

Alla diffusione dell'epidemia è poi utile aggiungere **informazioni relative alle caratteristiche dei casi**:

Percentuale di sintomatici (aumenta l'allerta se alta; La quota di sintomatici è associata alla distribuzione dei casi per età)

Se vogliamo monitorare i casi che richiedono assistenza ospedaliera si può leggere la curva di diffusione limitandosi ai numeri dei ricoverati in ospedali e ed in particolare in terapia intensiva.

Un grafico su scala log dà la misura della proporzione di incremento e permette di calcolare la crescita.

Si possono calcolare i tempi di saturazione delle strutture tenendo presente la velocità di raddoppio dei ricoveri e il fatto che l'immagine di diffusione che la sorveglianza ci restituisce è ritardata di un numero di giorni stimabile in almeno 10 giorni, dovuto ai tempi di contagio, di sviluppo dei sintomi, di diagnosi e di trasmissione dei dati.

In modo intuitivo si può comprendere come il ritmo di ospedalizzazione e di accesso a ICU si manterrà per almeno i 10 giorni successivi a qualsiasi misura di contrasto.

#### 2.6 Analisi della mortalità totale, stima dell'eccesso di mortalità e confronto con i decessi COVID19

Il monitoraggio dei decessi COVID-19 è possibile attraverso la sorveglianza integrata, microbiologica ed epidemiologica condotta da ISS. E' stata evidenziata l'importanza di affiancare al monitoraggio dei decessi COVID-19, anche la sorveglianza dell'eccesso totale di mortalità. In particolare, il Sistema di sorveglianza rapida della mortalità (SISMG, che coinvolge 32 città, con una copertura del 53.8% dei residenti nelle aree urbane e del 18.8% della popolazione italiana), è stato in grado di fornire un quadro non distorto dell'impatto della pandemia e della sua gravità. Una quota di decessi non identificati come COVID9 possono essere associati all'epidemia sia in modo diretto che indiretto. I risultati dell'analisi dell'eccesso di mortalità durante la fase 1 ha evidenziato che circa il 35% dell'eccesso non è stato riportato come decessi covid19 e che la quota di eccesso spiegato dai decessi COVID-19 diminuisce con l'età, riducendosi al 51% nella classe 85+. Durante la fase 1 l'eccesso residuo non spiegato dai decessi COVID-19, può essere ricondotta ad effetti indiretti del lockdown, come una riduzione nel ricorso della popolazione ai servizi di emergenza e ad una riduzione dei servizi non essenziali. Nel confronto dell'epidemia nella fase 1 e nella seconda ondata, essendo cambiati molti fattori, soprattutto la capacità del sistema di identificare i casi, il confronto dell'eccesso di mortalità osservato nelle diverse fasi può fornire informazioni rilevanti per monitorare l'evoluzione dell'epidemia.

## B. Test nasofaringeo “antigenico” rapido per il controllo della epidemia

L'uso dei test antigenici è proposto ormai come un sostituto del test molecolare in alcune condizioni (Ministero della Salute, Nota tecnica ad interim. Test di laboratorio per SARS-COV-2 e il loro uso in Sanità Pubblica. 16 Ottobre 2020) e le regioni si apprestano all'erogazione massiva. Occorre fare chiarezza sul loro significato ed uso alla luce delle considerazioni del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC, 2020) che riconosce cinque obiettivi per il suo impiego in diverse fasi della pandemia:

- controllare la trasmissione;
- monitorare le velocità di trasmissione del virus SARS-CoV-2 e la sua gravità;
- mitigare l'impatto del COVID-19 nelle strutture sanitarie e assistenziali;
- rilevare cluster o focolai in situazioni specifiche;
- mantenere lo stato di eliminazione del COVID-19, una volta raggiunto.

### 1. Sensibilità, specificità e valore predittivi del tampone “rapido”

Quanto possiamo fidarci dell'esito di un test per mettere in evidenza lo stato di infezione? Questo dipende dalla corrispondenza fra l'esito del test (positivo o negativo) e la realtà di fatto (infezione presente o assente). Per dare una risposta occorre anzitutto conoscere la *sensibilità* del test (capacità del test di risultare positivo se applicato a un “infetto”) e la sua *specificità* (capacità di risultare negativo se applicato a un “non infetto”), entrambe stimate in uno studio di accuratezza diagnostica ben disegnato, condotto e analizzato. Ma non basta. La risposta alla domanda dipende anche da un terzo parametro: dalla *prevalenza* della condizione indagata, ovvero dalla frequenza degli “infetti” nella popolazione dalla quale il soggetto sottoposto a test è estratto (probabilità *pre-test*). Se applicato ad una popolazione, il test avrà un valore predittivo positivo (VPP) (probabilità che una persona con un test positivo sia veramente infetta) e un valore predittivo negativo (VPN) (probabilità che una persona con un test negativo sia veramente non-infetta).

L'appendice riporta una tabella che presenta un range di valori della probabilità *pre-test*, compresa tra il 2% e l'80%, ovvero in condizioni di rischio di infezione in comunità (bassa, 2-4%) oppure in ambito clinico quando la probabilità è molto elevata. I valori del VPP sono relativamente bassi fino a probabilità *pre-test* del 15% (nel caso di una probabilità *pre-test* del 2% il VPP è del 16%, fino a un VPP del 73% nel caso di una probabilità *pre-test* del 16%) ad indicare chiaramente la necessità di una conferma dei test positivi quando la probabilità *pre-test* è bassa.

Il caso del 2% o meno è quello di settori della popolazione generale in cui non vi sono esposizioni a rischio (per esempio di natura professionale o per co-morbidità) e i sintomi sono aspecifici (si veda anche la terza parte). All'estremo opposto troviamo il contesto di pronto soccorso, con pazienti che presentano sintomi patognomonici e magari sono ad alto rischio per co-morbidità. Un VPP del 16% significa che su 100 positivi al test solo 16 hanno realmente la malattia, gli altri sono falsi positivi. Un VPP del 73% indica che vi sono 27 falsi positivi su 100.

### 2. **Dall'analisi quantitativa della performance dei test antigenici traiamo le seguenti raccomandazioni, meglio argomentate nell'appendice:**

1. Nell'applicazione di un test di laboratorio di qualsiasi natura è fondamentale distinguere se lo scopo primario sia di fare *diagnosi* su sospetto di malattia (soggetti sintomatici o fortemente a rischio) o per *screening* su popolazione apparentemente sana, per individuare soggetti potenzialmente infettivi. Nel primo caso la probabilità *pre-test* di malattia è alta, nel secondo è molto più bassa e pertanto le strategie da adottare devono essere diverse.
2. Ogni test è caratterizzato dalla sua *sensibilità*, la capacità di identificare la malattia nei soggetti malati e dalla sua *specificità*, la capacità di escludere correttamente i soggetti sani, per cui in una popolazione si deve essere consapevoli che una quota di soggetti malati può risultare negativa al test e una quota di soggetti sani può risultare positiva, perciò falsamente malata. I criteri che rendono preferibili un test rispetto ad un altro dipendono dalle conseguenze di risultati positivi e negativi.
3. A maggiore probabilità a priori di malattia corrisponde una maggiore probabilità che un test positivo sia veramente positivo, mentre con una bassa probabilità di malattia è molto più probabile che non lo sia; analogamente per i negativi.

4. Tali premesse impongono *strategie diverse per popolazioni diverse*, con l'applicazione di un test *diagnostico* per i sospetti malati o per soggetti ad alto rischio e di un test di *screening* in popolazioni a minor rischio. In attesa della disponibilità di ulteriori test di più semplice somministrazione, la strategia deve tenere conto: della disponibilità e sostenibilità economica del test, della sua sensibilità e specificità, in funzione della probabilità a priori di malattia ma soprattutto dei tempi di risposta. Pertanto in situazioni a maggior rischio in cui è indicato il test molecolare come attuale gold standard può essere utile o farlo precedere da un test rapido che individui subito la positività nella maggior parte dei casi o isolare comunque gli individui in attesa della risposta del test.
5. Il tampone naso-faringeo è un prelievo biologico con una variabilità *operatore-dipendente* che può influire in modo rilevante sulla *sensibilità del test*. Poiché il prelievo è lo stesso sia per il test antigenico che per il molecolare è doveroso ottimizzarne la sensibilità, garantendo verifiche periodiche, con test di conferma o con doppi prelievi incrociati, o per centri prelievo o per operatore, oppure effettuando di routine due prelievi paralleli o sequenziali da parte di due operatori diversi.
6. Il test antigenico “rapido” può utilmente essere introdotto nelle Regioni italiane in tutte quelle situazioni in cui, a causa di un rischio aumentato, debba essere eseguita una ricerca rapida dei soggetti positivi. L'uso del test rapido e la gestione del risultato dipende dalla probabilità iniziale che il soggetto sia affetto. **Uno schema delle scelte da effettuare per la prescrizione dei test è contenuto in fondo al documento.**
7. L'introduzione di test per screening di massa in situazioni di basso rischio deve tenere conto dei limiti attualmente descritti in letteratura.

### C. Il ruolo del MMG e del PLS: diagnosi differenziale e prescrizione di test (a)

I MMG e PLS possono oggi svolgere un ruolo fondamentale nel contenimento dell'epidemia per evitare il raggiungimento di livelli incontrollabili di diffusione e conseguente saturazione nelle prossime settimane degli ospedali e dei letti di terapia intensiva.

Una priorità è quella di sostenere e rinforzare la capacità di individuazione degli infetti, **inclusi gli asintomatici**, sul territorio. In questa situazione la tempestività è cruciale e il ritardo nella identificazione dei casi è anche dovuto ai tempi di attesa e di esecuzione dei tamponi molecolari. Per la diagnostica di casi con sintomi che devono essere trattati è irrinunciabile effettuare il tampone molecolare che ha la qualità diagnostica più alta, ma per tutte le altre condizioni stanno diventando necessarie e disponibili modalità di accertamento rapido (test antigenici con risposta in 15-30 minuti).

In talune Regioni (es Piemonte) l'esecuzione del tampone molecolare o del test rapido può essere richiesta direttamente dagli MMG e PLS sulla piattaforma regionale, senza che sia più necessaria la validazione del Servizio di Prevenzione. Il rationale nella scelta dell'uno o dell'altro test è il seguente (seguendo anche le indicazioni del Ministero della Salute, vedi nota):

- (a) I test vanno richiesti esclusivamente in pazienti sintomatici sospetti per Covid-19 e nei contatti stretti di un caso positivo, previa compilazione della scheda sintomatologica su Piattaforma informatica; nei casi in cui sia stata attivata l'USCA i test possono essere effettuati direttamente da tali operatori.
- (b) I MMG/PLS dovranno prescrivere il tampone molecolare per pazienti chiaramente sintomatici (con sintomi COVID-specifici, vedi sotto).
- (c) Va riservato il test rapido antigenico come test di primo livello per i sospetti con sintomatologia non chiaramente COVID-specifica (vedi sotto).
- (d) Si raccomanda l'impiego del test rapido antigenico come esame di primo livello, laddove sia possibile, nei contatti stretti.

Nelle categorie (c) e (d) in caso di positività del test antigenico si passa all'isolamento immediato e all'esecuzione del tampone molecolare (se probabilità pre-test è bassa viene raccomandata, come detto sopra, l'esecuzione di un secondo test antigenico indipendente prima del tampone molecolare). In caso di positività del tampone molecolare si passa alla quarantena, in caso di negatività l'assistito è libero di riprendere le normali attività.

#### Come differenziare le diverse classi di sintomatici

Come distinguere le situazioni "più sospette", soprattutto nelle sindromi lievi con obiettività indifferente, che necessitano di tampone? **Questo è il punto critico.** Se il medico tende a fidarsi di indizi deboli (es. solo febbre 37.5 o un po' di tosse), segnalerà molte persone, intaserà i laboratori, avrà indotto moltissimi test che risulteranno poi negativi; al contrario il medico che abbia l'atteggiamento opposto tenderà a segnalare poche persone con sintomi significativi, che risulteranno quasi sicuramente positive al tampone, lasciandosi però sfuggire molti tra i casi pauci-sintomatici.

In apparenza le diverse patologie virali delle vie aeree hanno in comune quasi tutti i sintomi, rendendo difficile di primo acchito la diagnosi differenziale. In realtà non è proprio così e alcuni studi hanno cercato di definire se il riscontro di un certo sintomo o segno, o la loro associazione, segnali una maggiore probabilità della presenza della infezione da SARS-Cov-2. Possiamo stabilire tre categorie:

- (a) i pazienti che hanno probabilmente COVID-19 e richiedono un tampone molecolare immediato. Come ormai sappiamo, nel COVID-19 vi è un sintomo quasi patognomonico, cioè è così caratteristico della malattia che ne permette la diagnosi quasi certa, ed è **l'anosmia-disgeusia**. Questa risulta presente in circa il 50% dei pazienti positivi e assente nel 97% dei pazienti negativi. Altri sintomi che correlano maggiormente con COVID-19 nei primi giorni di malattia oltre alla **tosse, sono quelli più generici come il dolore muscolare, il malessere generale, la cefalea, la febbre, l'astenia. Dispnea e fiato corto** diventano significative man mano che aumenta la severità della malattia.

Il medico in realtà, nel decidere se segnalare un paziente per l'effettuazione del tampone, tiene anche conto, oltre che dei sintomi, di altre **informazioni anamnestiche**, inerenti alla probabilità

della persona di essere stata contagiata (viene da una situazione ad alta prevalenza della malattia? svolge una professione a rischio? ricorda contatti con soggetti positivi o malati?) e al rischio individuale legato all'età alle co-morbidità.

Da quanto detto consegue l'importanza di effettuare un'anamnesi molto accurata da parte del MMG. Per prescrivere il test il medico non dovrebbe basarsi su indizi blandi, con una probabilità di malattia bassa, ma far conto su sintomi e segni più specifici di COVID-19 e maggiormente predittivi, come la **triade anosmia/ageusia, febbre e tosse persistente**.

- (b) La seconda categoria è quella intermedia (incerta o "area grigia"), in cui non vi è la triade anosmia/ageusia, febbre e tosse persistente, ma un'associazione meno predittiva di sintomi insieme a un'anamnesi positiva per i fattori di rischio (co-morbidità). Queste sono le situazioni in cui effettuare il **test antigenico**.
- (c) Infine, c'è l'area degli assistiti in cui ci si sente di escludere COVID-19, come la presenza di un solo sintomo o sintomi aspecifici senza fattori di rischio presenti (co-morbidità). In questi casi si può non prescrivere alcun test.

Nota - Ministero della Salute, nota tecnica ad interim: Test di laboratorio per Sars-Cov-2 e loro uso in Sanità Pubblica. 16 Ottobre 2020.

- (a) Parzialmente tratto da un documento dell'Ordine dei Medici di Torino

## Probabilità di infezione e indicazioni per il test

