

DISPOSIZIONI PER L'ESECUZIONE DEI TEST SIEROLOGICI PER COVID – 19 NEI LABORATORI PRIVATI

(documento ad interim del 2 maggio 2020)

Recentemente sono stati introdotti sul mercato test sierologici che misurano la risposta anticorpale che consegue al contatto con il virus SARS-CoV2. La cinetica di comparsa degli anticorpi, in particolare di IgM e IgG, è caratterizzata da un innalzamento, dopo qualche giorno dall'infezione, delle IgM, la cui concentrazione nel sangue si riduce poi abbastanza rapidamente; segue, con un ritardo di qualche giorno dall'innalzamento delle prime, la comparsa delle IgG che persistono per un tempo più lungo.

I principali test sierologici attualmente disponibili utilizzano diverse metodiche:

- test sierologici **rapidi** in immuno-cromatografia (CARDS) che permettono di rilevare, dai 15 minuti circa, la presenza, con analisi qualitativa, di anticorpi IgM e IgG contro SARS-CoV2 con prelievo di sangue capillare o venoso;
- test in chemiluminescenza indiretta (CLIA) e in ELISA, effettuabili in laboratorio, che effettuano un dosaggio quantitativo delle immunoglobuline su sangue venoso (da prelievo ematico) e che si stanno sperimentando in numerosi laboratori in diverse regioni; è in commercio anche un test semiquantitativo con lettura in fluorescenza (POCT) con prelievo di sangue capillare.

Caratteristica comune di questi test è quella di rilevare lo stato anticorpale del soggetto al momento del prelievo; pur essendo meno costosi rispetto al tampone nasofaringeo con metodica PCR (gold standard diagnostico), tali accertamenti presentano alcune criticità, legate in particolare alla imperfetta conoscenza della cinetica anticorpale ed alla incapacità dei test di individuare la eventuale contagiosità del paziente.

Inoltre, se si considerano i test sierologici qualitativi rapidi (CARDS), questi presentano ulteriori problematiche: forniscono esclusivamente una risposta qualitativa, che impedisce di seguire nel tempo la cinetica anticorpale; per molti kit presenti sul mercato manca ancora una procedura di validazione, per cui non si dispone di dati certi sulla specificità e sulla sensibilità; inoltre il loro uso si può prestare a modalità che non ne garantiscono la tracciabilità e la refertabilità.

Per quanto riguarda la cinetica anticorpale, ancora oggetto di studio, le evidenze a oggi disponibili indicano che la rilevabilità degli anticorpi nei soggetti che contraggono l'infezione non coincide necessariamente con la fine della rilevabilità del virus nelle vie respiratorie.

Ad oggi, quindi, **un risultato negativo non esclude la possibilità di un'infezione in atto in fase precoce e il relativo rischio di contagiosità dell'individuo per il fisiologico ritardo della risposta anticorpale al virus (periodo finestra); una eventuale positività, in assenza di infezione in atto (tampone nasofaringeo negativo), non costituisce una prova di immunità protettiva e non può fornire al soggetto nessuna "patente di immunità".**

Nella sua circolare del 3 Aprile 2020 N. 11715 ad oggetto "Pandemia di COVID-19 – Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio", il Ministero della Salute stabilisce testualmente che:

Disposizioni per l'esecuzione dei Test sierologici per COVID-19 nei Laboratori privati

“Il risultato qualitativo ottenuto su un singolo campione di siero non è sufficientemente attendibile per una valutazione diagnostica, in quanto la rilevazione della presenza degli anticorpi mediante l'utilizzo dei test rapidi non è comunque indicativo di un'infezione acuta in atto, e quindi della presenza di virus nel paziente e rischio associato a una sua diffusione nella comunità. Inoltre, per ragioni di possibile cross-reattività con altri patogeni affini come altri coronavirus umani, il rilevamento degli anticorpi potrebbe non essere specifico della infezione da SARS-CoV2. Infine, l'assenza di rilevamento di anticorpi (non ancora presenti nel sangue di un individuo per il ritardo che fisiologicamente connota una risposta umorale rispetto all'infezione virale) non esclude la possibilità di un'infezione in atto in fase precoce o asintomatica e relativo rischio di contagiosità dell'individuo.

Si ritiene, inoltre, utile far presente che tali test, qualora non marcati CE ai sensi del D. Lgs. 332/00 come dispositivi per test autodiagnostici, non possono essere usati da chi non abbia qualificazione/competenza nel merito e, pertanto, l'eventuale fornitura al pubblico generale sarebbe incoerente con la loro destinazione d'uso.”

L'infezione da SARS CoV 2 sta ponendo enormi problemi di sanità pubblica, per cui è necessario mettere in atto tutte le procedure per una gestione coerente dei pazienti da parte del Servizio Sanitario, che ha la necessità di assicurare, in condizioni di emergenza, il controllo di tutte le attività di gestione dell'epidemia.

Un recentissimo articolo apparso su Nature (Quan-Xin Long et al.) evidenzia come su 285 pazienti con Covid-19, il 100% abbia sviluppato IgG contro Sars-CoV-2 entro 19 giorni dall'inizio dei sintomi clinici. Al momento, invece, è ignoto il ruolo giocato dalla presenza di IgM, che in alcuni lavori scientifici sembrano apparire contestualmente alle IgG (Padovan A. et al.), per cui la presenza di immunoglobuline IgM non deve in alcun caso essere interpretata come segno di infezione in fase attiva.

Resta comunque stabilito che, ad oggi, il test molecolare è il solo in grado di identificare i soggetti infetti e potenzialmente diffusori di infezione.

Sulla base di queste considerazioni, si ritiene di fornire le seguenti prescrizioni per l'esecuzione dei test sierologici presso i laboratori privati:

- il test deve essere eseguito previa **prescrizione di un medico**;
- l'esecuzione dell'esame deve avvenire nel rispetto di rigidi protocolli di sicurezza e protezione definiti dal laboratorio, per evitare la diffusione del contagio;
- deve essere raccolto il **consenso informato** del soggetto all'esecuzione del test e alla trasmissione dei risultati, ai fini del controllo epidemiologico, ai competenti Servizi ISP dell'Azienda Sanitaria Locale. L'informazione al soggetto deve specificare:
 - le caratteristiche del test;
 - le finalità, i limiti e il significato dei risultati del test;
 - la necessità di trasmissione dei dati anagrafici e sierologici all'Azienda Sanitaria di Assistenza per le esigenze di sorveglianza e tutela della salute pubblica;
 - la necessità di permanere a domicilio in isolamento volontario in caso di positività sierologica, nel rispetto delle indicazioni dettate dal competente ISP, in attesa dell'esecuzione di un test molecolare e del relativo referto;
 - l'evoluzione dell'iter, ovvero che in caso di positività del test molecolare, si attiva l'isolamento contumacia

Disposizioni per l'esecuzione dei Test sierologici per COVID-19 nei Laboratori privati

- in caso di **positività** del test (sia per IgM, che per IgG, che per IgM+IgG), si deve invitare il soggetto a rientrare al proprio domicilio e quindi a mantenere l'isolamento, anche dai propri familiari almeno fino al risultato di un tampone molecolare programmato da l'ISP competente per territorio che gestirà il caso;
- chi ha effettuato il test sierologico deve **immediatamente segnalare il caso positivo al Servizio di Igiene e sanità Pubblica** competente per territorio per i provvedimenti del caso;
- anche per i test sierologici rapidi in immuno-cromatografia deve essere garantita la **tracciabilità** della prestazione;
- anche per i test sierologici rapidi in immuno-cromatografia deve essere garantita la presenza di un **referto firmato**, contenente le specifiche del test utilizzato;
- **l'esito** del test, sia positivo che negativo, deve essere **comunicato** all'Azienda Sanitaria, tramite inserimento nei sistemi informatici regionali di biosorveglianza.

Le presenti disposizioni saranno soggette a rivalutazione in relazione alla evoluzione degli scenari epidemiologici e delle conoscenze scientifiche ed in base all'esito del monitoraggio previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 30.4.2020 "Emergenza COVID-19: attività di monitoraggio del rischio sanitario connesse al passaggio dalla fase 1 alla fase 2A