LE STRATEGIE DIAGNOSTICHE PER LA FASE 3

Nell'attuale contesto epidemiologico e di avvio della fase 3, il presente documento ha la finalità di individuare, in un'ottica di strategia "sistemica" dei test molecolari e sierologici, le misure della Regione Umbria per facilitare il controllo del rischio di trasmissione di Covid-19.

Poiché i casi Covid-19 comprendono un'ampia variabilità di presentazione andando da soggetti completamente asintomatici a soggetti sintomatici con quadri clinici caratterizzati da sintomi lievi, a soggetti con sintomatologia respiratoria critica e depressione respiratoria severa tale da richiedere ventilazione invasiva in Terapia Intensiva fino a culminare in quadri di shock, disfunzione multiorgano e morte, è di importanza assoluta identificare ed intercettare i soggetti in grado di veicolare l'infezione, per evitare che entrino in contatto con quelli a rischio di contrarla, ivi compresi gli operatori sanitari.

L'attuazione delle politiche proposte per la fase 3, in coerenza con quanto già indicato dal Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2020 relativamente alla fase 2A e come anche suggerito dagli organismi internazionali, presuppone l'implementazione e il rafforzamento di un solido sistema di accertamento diagnostico, monitoraggio e sorveglianza della circolazione di SARS-CoV-2, dei casi confermati e dei loro contatti al fine di intercettare tempestivamente eventuali focolai di trasmissione del virus, evitando/riducendo l' impatto sui servizi sanitari.

Allo stato attuale dell'epidemia, il consolidamento di una nuova fase, caratterizzata da iniziative di allentamento del *lockdown* e dalla loro progressiva estensione, richiede uno stretto monitoraggio dell'andamento della trasmissione del virus sul territorio regionale.

Presupposto fondamentale per il mantenimento delle condizioni nella fase 3 sono il grado di *preparedness* e tenuta del sistema sanitario, per assicurare:

1. L' **accertamento diagnostico dei casi** attraverso una adeguata e tempestiva esecuzione dei tamponi
2. l' **identificazione e la gestione dei contatti**,
3. il **monitoraggio dei quarantenati**,
4. il raccordo tra assistenza primaria e quella in regime di ricovero,
5. la costante e tempestiva alimentazione dei flussi informativi necessari, da realizzarsi attraverso l'inserimento dei dati sia nel sistema informativo di biosorveglianza approntato ed in corso di continua evoluzione da parte di Regione Umbria sia nei flussi nazionali verso l'Istituto Superiore di Sanità ed il Ministero della Salute[1].

Il presente documento risponde, dal punto di vista della strategia diagnostica, ai primi tre punti del suddetto elenco di obiettivi posti dal Decreto Ministeriale.

Evidenze scientifiche e raccomandazioni internazionali puntano su tre pilastri: mirata estensione dei tamponi per individuare i soggetti asintomatici (*testing*), strategie di tracciatura dei casi (*tracing*) e loro adeguato isolamento (*treatment*), oltre alle indagini siero-epidemiologiche per conoscere la diffusione del virus nella popolazione.

[1] Decreto del Ministero della Salute "Emergenza Covid-19: attività di monitoraggio del rischio sanitario connesse al passaggio dalla fase 1 alla fase 2A di cui all'allegato 10 del DPCM 26/04/2020". 30 aprile, 2020

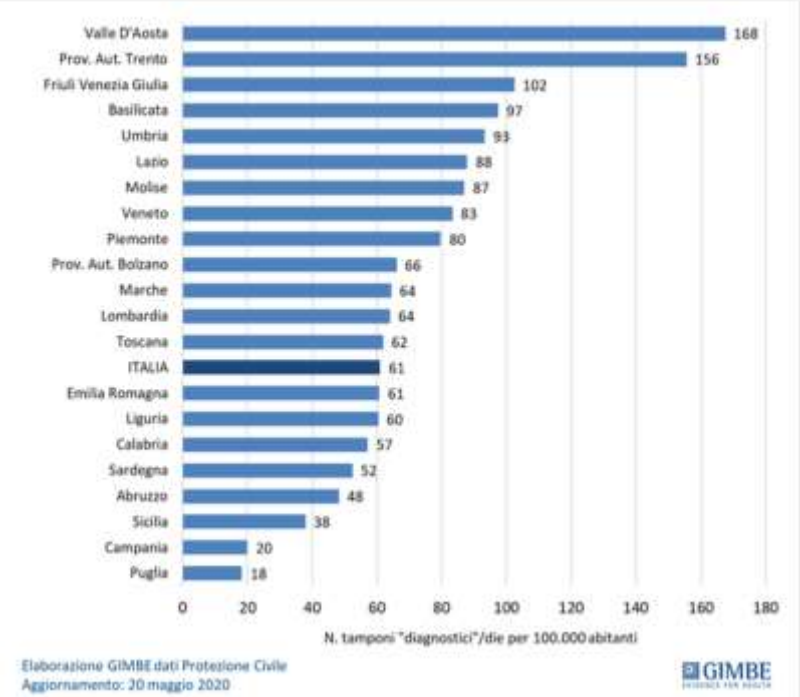
Per quanto riguarda l' estensione dei tamponi, risulta necessario "aumentare l'offerta", in termini di maggior numero di esami (soprattutto tamponi "diagnostici"), ma anche di aumentare l' "accessibilità", facilitando la possibilità di sottoporsi al test da parte del Cittadino.

Considerata la rilevanza della strategia delle "3 T" (testare, tracciare, trattare), la Fondazione GIMBE (Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze) ha aggiornato e approfondito l'analisi indipendente condotta sui dati della Protezione Civile che dal 19 aprile, oltre al numero totale dei tamponi effettuati da ciascuna Regione, rende disponibili i "casi testati", ovvero il numero dei "soggetti sottoposti al test".

La Fondazione GIMBE, per valutare la reale propensione delle Regioni all'attività di *testing* e *tracing* ha analizzato, per ciascuna Regione, il numero di tamponi "diagnostici" e non quelli "di controllo" (utilizzati per confermare la guarigione virologica o per altre necessità di ripetere il test)[2].

In sintesi, in 4 settimane (23 aprile-20 maggio) in Italia sono stati effettuati 1.658.468 tamponi di cui il 38,3% "di controllo" e il 61,7% "diagnostici". A fronte di una media nazionale di 61 tamponi diagnostici/die per 100.000 abitanti, GIMBE sottolinea che "le Regioni hanno una *propensione al testing molto eterogenea e non sempre correlata alla situazione epidemiologica: il range varia dai 18 della Puglia ai 168 della Valle D'Aosta*": l'Umbria con una media di 93 test/die per 100.000 abitanti si colloca al quarto posto tra le Regioni (escludendo dalla graduatoria la Prov. autonoma di Trento) (figura 1)

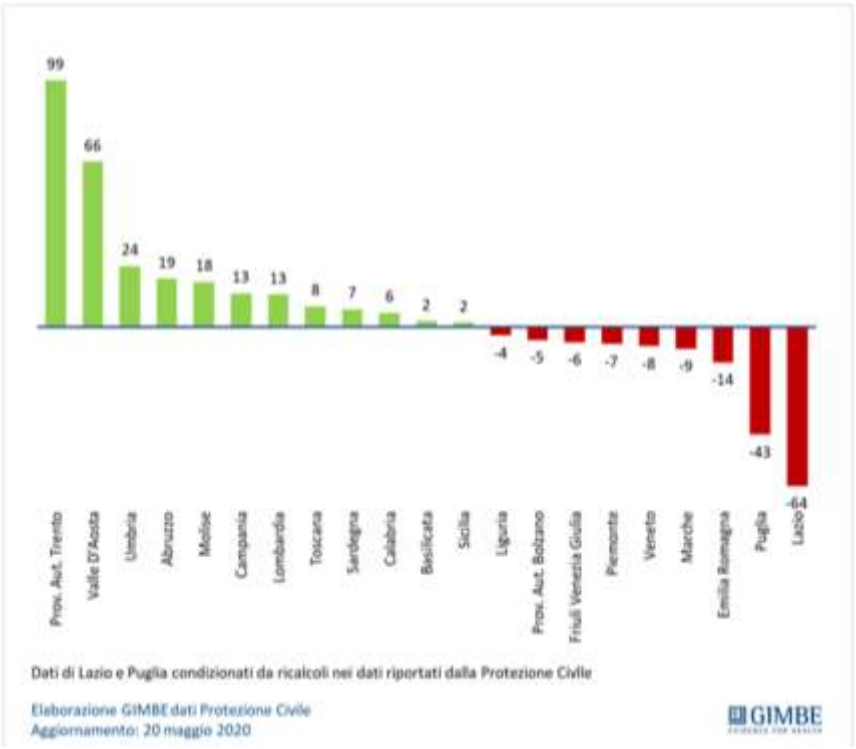
Figura 1. Media tamponi diagnostici/die per 100.000 abitanti
Periodo 23 aprile-20 maggio



[2] GIMBE. Comunicato stampa "Coronavirus: fase 2 con le armi spuntate. No testing, no tracing". 21 maggio 2020

Confrontando inoltre il periodo 7-20 maggio (fase 2 già avviata) con le due settimane precedenti, 12 Regioni fanno registrare incrementi e 9 Regioni riduzioni nel numero medio giornaliero di tamponi diagnostici per 100.000 abitanti; in quest' analisi, la Regione Umbria si colloca al terzo posto con un incremento di 24 tamponi diagnostici/die per 100.000 abitanti. (figura 2)

Figura 2: Variazioni media tamponi diagnostici/die per 100.000 abitanti: periodo 7-20 maggio vs 23 aprile-6 maggio



Con l'obiettivo di consolidare i risultati ottenuti e di ridurre così il rischio di una seconda ondata epidemica, la Regione Umbria intende aumentare il numero di test per tampone rino-faringeo (da applicare anche e soprattutto a soggetti asintomatici) passando dagli attuali ca. 1300/die a ca. 2.500-3.000/die.

Le linee di azione previste per il raggiungimento di tale volume di attività si riferiscono a:

- aumento della dotazione tecnologica nei diversi Laboratori analisi (sia per l'effettuazione dei test cd. "rapidi" che per lo "*standard of care*") (Tabella1)
- adozione di tecnologie che possano ovviare a periodi di temporanea indisponibilità di reagenti (soprattutto rispetto alla produzione/fornitura di reagenti per la fase di estrazione)
- implementazione della metodica del *pooling* (come da indicazioni del Laboratorio regionale di riferimento)
- eventuale affidamento, in caso di necessità, a Soggetti privati, nel rispetto delle procedure amministrative di legge, di quote di esami da eseguire per conto della Regione Umbria

Tabella 1

OSPEDALE/ISTITUTO	N. TEST (MEDIA/DIE) ATTUALE	N. TEST (MEDIA/DIE) PREVISTO
A.O. PERUGIA	500-600	800
A.O. TERNI	200-300	400
OSPEDALE CITTA' DI CASTELLO	200-300	400
OSPEDALE SPOLETO	150-200	300
ISTITUTO ZOOPROFILATTICO	200-300	300
TOT.	1.250-1.800	2.200

Per quanto riguarda gli Ospedali di Foligno, Gubbio-Gualdo Tadino e Orvieto, dove non sono attivi Laboratori di Biologia molecolare, è possibile effettuare esclusivamente tamponi rapidi.

Al totale dei tamponi effettuati dai laboratori dei diversi ospedali regionali, si sommano i tamponi effettuabili a seguito di eventuale affidamento, in caso di necessità, a Soggetti privati, di quote di esami da eseguire per conto della Regione Umbria (ca.1.000 tamponi al giorno).

In relazione ai test molecolari, anche alla luce dell'esperienza maturata finora, si è evidenziata la necessità di una tracciabilità del campione biologico nelle varie fasi degli esami molecolari (preparazione, estrazione, amplificazione e refertazione): tale tracciabilità può essere garantita dal collegamento degli strumenti molecolari al sistema informatico "Laboratory Information System" (LIS) dei laboratori di analisi.

Per quanto riguarda i **test sierologici**, è acclarato che la risposta anticorpale al virus SARS-CoV-2 è evidenziabile nel 50% dei pazienti entro 7 giorni dall'inizio dei sintomi (nella maggioranza dei pazienti dopo 14 giorni)[3]. In particolare, le IgG sono misurabili dopo una settimana, con picco a tre settimane che viene mantenuto fino a 48 giorni.[4] Entro 19 giorni dall'inizio dei sintomi, nel 100% dei Pazienti, risulta presente la positività per le IgG[5][6].

I test sierologici, così come ribadito dal Ministero della Salute[7], sono utili 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-Co-V2 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

La stessa Circolare del Ministero della Salute, con riferimento a varie pubblicazioni dell'ECDC, sottolinea, tra l'altro, che in caso di test anticorpale positivo, sia opportuno l'esecuzione del test molecolare.

[3] L. Guo *et al*, Clinical Infectious Diseases, 21 march 2020, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310.

[4] Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. Hongyan Hou *et al*., *Clinical & Translational Immunology* 2020; e1136

[5] Protocollo metodologico per un'indagine di siero-prevalenza sul SARS-CoV-2 condotta dal Ministero della salute e dall'ISTAT

[6] Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Quan-Xin Long et all. Nature Medicine, 29 april 2020

[7] Circolare Ministero della Salute "*Covid-19:test di screening e diagnostici*", 9 maggio 2020

Le strategie diagnostiche per la fase 3

Oltre ai test rapidi Covid-19 che non richiedono strumentazioni e si basano sulla tecnica di immunocromatografia, fornendo una risposta qualitativa della presenza o meno di anticorpi, solitamente entro 15 minuti, sono oggi disponibili test sierologici che "si avvalgono di apparecchiature" e che permettono di conoscere la quantità di anticorpi prodotta da un individuo potendo così seguire la variazione della produzione anticorpale attraverso prelievi ripetuti nel tempo. Attualmente le metodiche validate per la ricerca degli anticorpi diretti verso SARS-CoV-2 sono la chemiluminescenza (CLIA) e il metodo immunoenzimatico (ELISA).
Al fine di ampliare il *testing*, oltre all'aumento della potenziale offerta da parte dei laboratori, si rende necessario favorire l'accessibilità ai test da parte dei Cittadini.

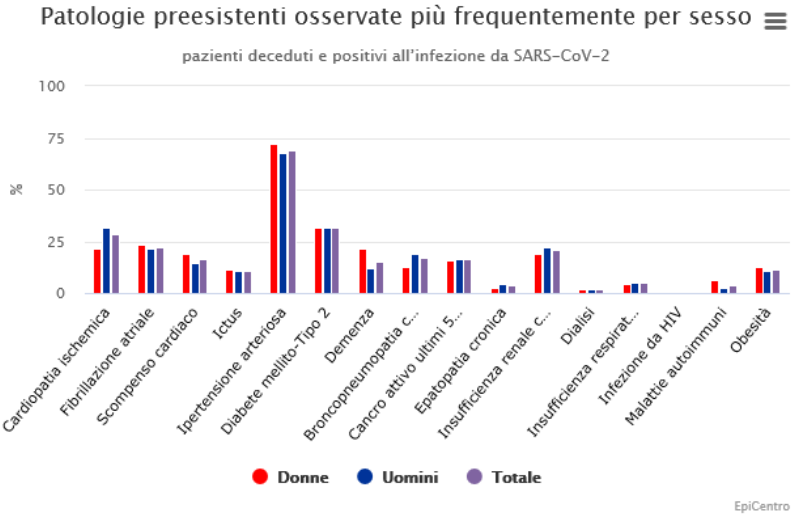
La strategia è quella di:

- implementare il reclutamento proattivo dei Cittadini da parte del SSR rivolgendosi a specifiche categorie professionali o fasce di popolazione più "fragili"
- definire percorsi che facilitino la richiesta (e la successiva esecuzione) dei test anche da parte di privati Cittadini e Attività produttive in genere.

In particolare, la necessità di ridurre al minimo l'impegno delle strutture ospedaliere, soprattutto le rianimazioni, impone di prestare una particolare attenzione nella difesa dei soggetti ad elevato rischio di mortalità da infezioni COVID che, sulla base delle rilevazioni dell' ISS[8] (figura 3), sono rappresentati da:

- Età anziana
- Presenza di pluripatologie (problemi cardiovascolari, ipertensione, diabete: secondo l'ISS i deceduti che non avevano patologie preesistenti rappresentano l'1,2% del totale, il 48,6% aveva almeno tre patologie in corso)
- Sesso maschile

Figura 3



[8] https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia

1. ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO DEI CASI

Questa fase dell'epidemia da Covid-19 sarà caratterizzata da:

- Un numero, auspicabilmente ridotto, di casi sintomatici o paucisintomatici, da identificare precocemente e da trattare e gestire per lo più sul territorio;
- Un numero, anche questo ridotto, di casi derivanti dalla ricostruzione della catena epidemiologica dei casi sintomatici;
- Un numero, che al momento non è quantificabile, di casi asintomatici, diagnosticati tramite le attività di vigilanza sanitaria nei diversi contesti produttivi e dall'esecuzione di test richiesti dai Medici di Medicina Generale, anche in considerazione della possibilità di eseguire test sierologici nei laboratori privati.

La presenza nel territorio di un ridotto numero di soggetti positivi e di un ridotto impegno delle strutture ospedaliere rappresenta una delle condizioni monitorate dal Ministero della Salute e un presupposto per consentire la ripresa di nuove attività.

Accanto alla necessaria valutazione clinica del Paziente, i dispositivi per garantire l'accertamento diagnostico di Covid-19, così come ribadito dall'ISS[9], sono dati da:

- **Saggi che rilevano la presenza di componenti del virus** (RNA o antigene):

  Questi saggi tipicamente vengono eseguiti su tampone naso-faringeo, saliva o lavaggio bronco-alveolare e se ne possono riconoscere due tipi:
  - Metodiche molecolari "NAT" (*Nucleic Acid Testing*): rilevano la presenza dell'RNA virale nel campione biologico attraverso l'identificazione di specifiche sequenze genomiche caratteristiche del virus e la loro amplificazione ciclica, rendendole rilevabili.
    Tale metodica è quella attualmente raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dal Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle malattie (ECDC) per la diagnosi di COVID-19.
    In generale le metodiche NAT offrono il vantaggio di una elevatissima sensibilità ed alta specificità e richiedono generalmente laboratori attrezzati e personale specificamente addestrato.
  - Metodiche di ricerca dell'antigene: metodiche immunoenzimatiche che rilevano la presenza del virus nel campione mediante il riconoscimento di specifiche proteine di superficie del virus, avvalendosi di anticorpi specifici. Attualmente sono presenti sul mercato solo pochissimi dispositivi di questa tipologia e hanno una sensibilità ed una specificità inferiori alle metodiche NAT.

- **Saggi sierologici (o anticorpali) che rilevano l'avvenuta esposizione al virus:**

  Questi saggi vengono eseguiti su sangue intero, siero o plasma. Sono metodi indiretti in quanto non rilevano la presenza del virus, ma rilevano la presenza di anticorpi prodotti in risposta all'esposizione al virus, ovvero l'esistenza di una risposta immunitaria all'infezione.

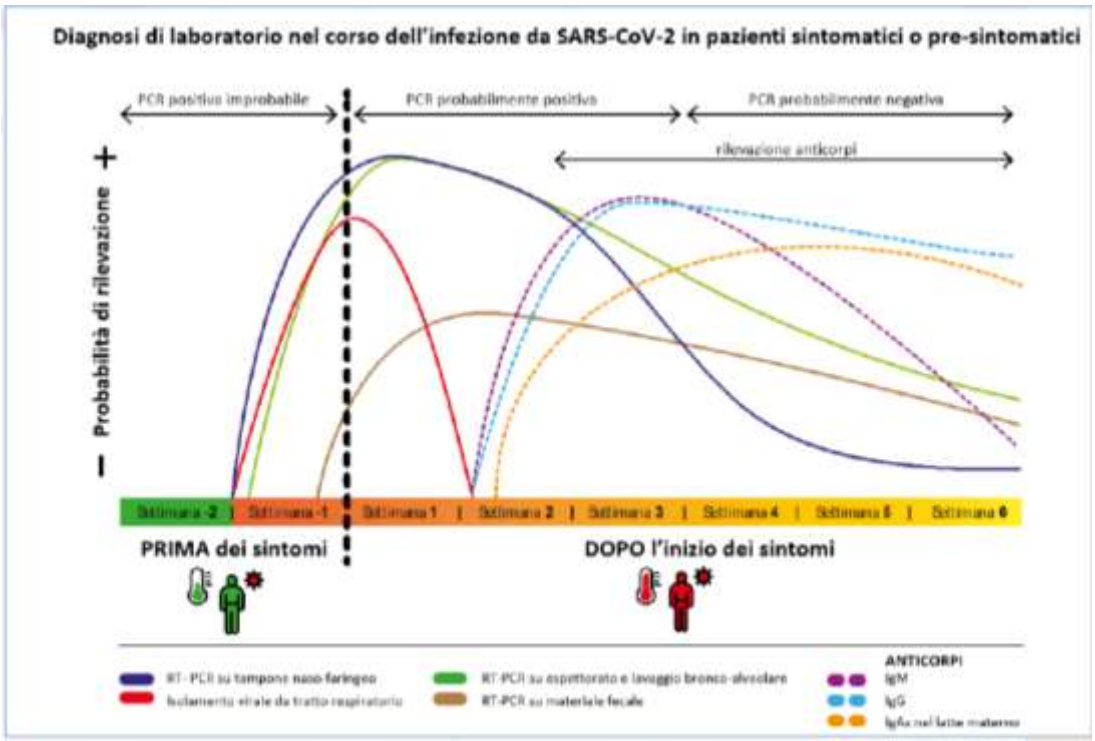
  I test sierologici anti-SARS-CoV-2 sono presenti sul mercato sia come test che si avvalgono di apparecchiature (metodiche CLIA ed ELISA, test "non rapidi"), sia come test che non si avvalgono di apparecchiature (tecnica di immunocromatografia, test "rapidi").

[9] Dispositivi diagnostici *in vitro* per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Rapporto ISS n.28. 18 maggio 2020

In sintesi, i **Test molecolari** rimangono il "gold standard" per definire la situazione di infezione in atto e la contagiosità mentre i **Test sierologici** (CLIA ed ELISA), in questa fase in cui meno significativo può essere il contributo dei test "rapidi", oltre all'evidente valore epidemiologico, hanno dimostrato la capacità di individuare l'avvenuta esposizione al virus dei contatti e possono aumentare l'attendibilità diagnostica del test molecolare[10]: per fare diagnosi, un eventuale test sierologico positivo fornisce indicazione per l'effettuazione o la ripetizione del test molecolare.

Come illustrato nella figura seguente[11], la diagnosi di laboratorio di Covid-19, realizzabile solo con test molecolare positivo, può tuttavia avvalersi, nelle diverse fasi dell'infezione da Covid-19, delle due differenti metodiche (PCR e rilevazione anticorpi). Il Gruppo di lavoro dell'ISS "Aggiornamento scientifico Covid-19" con riferimento all'immagine seguente relativa all'interpretazione della diagnosi di laboratorio, sottolinea che "*l'identificazione dei soggetti asintomatici/pre-sintomatici in grado di essere causa di contagio per RT-PCR positiva può avvenire in maniera più probabile come follow-up del contact tracing, o per depistaggi di tutta la popolazione interessata, ad esempio, all'interno di un focolaio/zona rossa, o perché è esposta a rischio professionale, o perché entra in contatto con gruppi fragili*" e che "*La positività a RT-PCR decresce progressivamente trascorse due settimane dalla remissione dei sintomi*".

Figura 4



Modificata da: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 6] JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.8259. doi:10.1001/jama.2020.8259

[10] Zhao J et al Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa344

[11] Rapporto n.6 dell'ISS, 13 maggio 2020

1.a Ospedali, Strutture intermedie, Strutture Socio-Sanitarie, Ospedalità privata

L'evoluzione dello scenario epidemiologico e la necessità di una progressiva ripresa delle attività cliniche sospese o ridotte, rendono necessaria la definizione di una strategia finalizzata a:

- Contenere il rischio di ripresa di focolai epidemici da COVID 19, soprattutto all'interno di strutture sanitarie e socio-sanitarie
- Adottare misure preventive e di protezione degli operatori delle strutture sanitarie
- Adottare misure preventive e di protezione per quanti accedono alle strutture sanitarie, per esigenze di salute, di lavoro o di carattere sociale.

L'aumentata disponibilità di tecnologie per l'esecuzione di test molecolari all'interno dei singoli Ospedali della Regione Umbria con l'implementazione di metodiche di *pooling* (secondo le modalità definite dal Laboratorio regionale di riferimento con specifica Istruzione Operativa n.54 della SC Microbiologia -A.O Perugia), motivate ulteriormente dagli attuali dati di prevalenza, e la ulteriore disponibilità di test sierologici (CLIA ed ELISA), consentono il potenziamento e la parziale revisione per quanto riguarda la diagnostica di laboratorio, delle misure finalizzate all'accertamento di casi positivi, già previste nel documento della Regione Umbria "Linee di indirizzo per le attività sanitarie nella fase 3"[12].

In particolare, per quanto riguarda l' **accesso in OSPEDALE**, si dispone l'effettuazione del test molecolare e del test sierologico (CLIA o ELISA); tale test sierologico è finalizzato ad aumentare il numero di persone sottoposte ad indagine sieroepidemiologica per conoscere la diffusione del virus nella popolazione e, in presenza di sintomatologia suggestiva di infezione da COVID-19, è utile come complemento diagnostico in caso di test molecolare negativo [13].

In caso di **Ricovero urgente** da Pronto Soccorso:

- test molecolare
- test sierologico (CLIA o ELISA)

Il prelievo per l'esecuzione del test sierologico (CLIA e/o ELISA) per ricoveri urgenti deve essere effettuato contestualmente al tampone molecolare; la gestione del Paziente in PS si basa sull'esito del test molecolare e non è prevista alcuna "attesa aggiuntiva" per l'esito del test sierologico.

In caso di **Ricovero in elezione:**

- test molecolare (non più di 72 ore prima del ricovero, valido anche in caso di intervento chirurgico effettuato oltre le 72 ore dal tampone) [disposizione in revisione della DGR n.467 del 10/06/2020]
- test sierologico (CLIA o ELISA)

In caso di test sierologico positivo e di sintomatologia suggestiva per infezione Covid-19, si ripete il test molecolare.

[12] DGR n.467 del 10/06/2020

[13] Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients Tuaillon E et al. *MedRxiv,* Maggio 2020 https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090027v1

In caso di test molecolare con esito dubbio (1 solo gene positivo o 2-3 geni positivi sopra il 35° ciclo), prima del referto definitivo, il Laboratorio avvisa il Clinico di riferimento per procedere alla ripetizione del test molecolare con altra metodica e per una valutazione congiunta del caso.

All'interno dei percorsi di sorveglianza sanitaria, un'attenzione particolare deve essere rivolta agli operatori delle strutture sanitarie e sociosanitarie sia per il particolare rischio professionale, legato alla frequenza di esposizione al rischio infettivo e alla potenziale esposizione a cariche virali elevate, sia per la necessità di preservare l'utenza altamente fragile sottoposta alle loro cure.

Per tutti questi lavoratori si prevede, quindi, la necessità di attuare una vigilanza sanitaria rafforzata, utilizzando sia un potenziamento delle misure di contenimento del rischio sia professionale che personale, previste dalla normativa vigente sia una strategia di indagine di sieroprevalenza basata su test sierologici e sui tamponi nasofaringei.

Le Direzioni Sanitarie devono in ogni caso sensibilizzare e responsabilizzare tutti gli operatori affinché provvedano alla segnalazione nel più breve tempo possibile dell'insorgenza di sintomatologia respiratoria (sia essa intervenuta in occasione di lavoro che non) per l'attuazione delle specifiche indicazioni regionali in relazione al quadro sintomatico e a potenziali/possibili esposizioni tra cui l'esecuzione del tampone.

I test sierologici sono importanti nella ricerca e nella valutazione epidemiologica ma, come più volte ribadito dall'ISS, non sono sufficientemente attendibili per una valutazione diagnostica.

Per quanto riguarda le indagini diagnostiche, è disposto lo "screening" basale di tutto il personale che opera nelle strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche, private e private convenzionate; tale screening, in un'ottica di attendibilità degli esami e di razionalizzazione nell'uso delle risorse, prevede al tempo 0:

- test sierologico (CLIA e/o ELISA) su tutti gli individui della popolazione *target*
- tampone rinofaringeo

  Il laboratorio potrà avvalersi del risultato del test sierologico per processare singolarmente ovvero con la tecnica del *pool* i tamponi rinofaringei; in particolare, i tamponi da soggetti risultati positivi al test sierologico saranno processati singolarmente mentre i tamponi da soggetti negativi al test sierologico saranno processati in *pool* di tre.

  Nel caso in cui un *pool* risulti positivo per RNA di 1 o più geni del virus SARS COV-2, il laboratorio procederà al re-testing dei tre campioni originali processati singolarmente.

- test sierologico (CLIA e/o ELISA) ripetuto dopo periodi di tempo differenziati per ogni singola categoria di Operatori, in base al livello di esposizione lavorativa al rischio di contagio, come valutato dal Medico Competente (MC).
  In caso di sieroconversione, si effettua tempestivamente il tampone rinofaringeo: in caso di tampone positivo, si fa diagnosi di "caso Covid", in caso di tampone negativo, si considera il soggetto verosimilmente "non contagioso". In caso di positività riconfermata al test sierologico, non si effettua il tampone.
  La frequenza del test nell'ambito dello screening viene effettuato con periodico aggiornamento della cadenza da parte del MC in accordo con la Direzione Sanitaria, sulla base dell'andamento dell'epidemia e dell'evoluzione delle conoscenze in merito alla dinamica del COVID-19.

Tabella 2

LIVELLO DI RISCHIO	FREQUENZA DEL TEST SIEROLOGICO
Rischio medio-alto*(Operatori reparti a contatto con Casi positivi o sospetti - Es. Pronto Soccorso, Terapie intensive, Malattie Infettive, Medici USCA-)	Ogni 15 giorni
Rischio basso (Operatori reparti/servizi non a contatto con Casi positivi o sospetti, Operatori strutture socio-sanitarie, MMG, PLS, ecc)	Ogni 30 giorni
Rischio sovrapponibile a quello della popolazione generale (Es. personale amministrativo)	Ogni 60 giorni

***in virtù dei protocolli attuati dalle Aziende e dell'attuale contesto epidemiologico, i contatti a medio e alto rischio sono da ritenersi improbabili.

Per quanto riguarda il percorso in **dimissione ospedaliera** del Paziente no-Covid, avendo adottato ulteriori misure di "filtro" sia rispetto all'accesso alle strutture ospedaliere che rispetto alla sorveglianza del personale sanitario, considerato inoltre il mutato scenario epidemiologico, al fine di evitare allungamenti della durata di degenza con rischio di sovraffollamento, a parziale modifica del documento della Regione Umbria "Linee di indirizzo per le attività sanitarie nella fase 3", si dispone:

- esecuzione di tampone rinofaringeo in caso di trasferimento in altra Struttura sanitaria o socio-sanitaria non più di 72 ore prima del trasferimento (tampone non previsto in caso di dimissione a domicilio). [disposizione in revisione della DGR n.467 del 10/06/2020]

Per quanto riguarda l' **accesso in STRUTTURA RESIDENZIALE**, per tutti i Pazienti che vengono accolti in struttura residenziale, si dispone:

- In caso di **dimissione ospedaliera:** esecuzione del test molecolare al momento della dimissione ospedaliera (non più di 72 ore prima della dimissione) prima dell'accesso in struttura (il soggetto dovrebbe aver fatto almeno due test molecolari, uno all'ingresso in ospedale ed uno in fase di dimissione)
- In caso di **accesso dal proprio domicilio:** esecuzione test molecolare prima dell'ammissione
  - ✓ se negativo, in virtù del fatto che la eventuale negatività di questo tampone non implica tuttavia la sicurezza che il soggetto non possa sviluppare una malattia nei giorni successivi, il soggetto va posto in isolamento precauzionale in stanza singola con disponibilità di bagno esclusivo per almeno 4-5 giorni, al termine dei quali va programmata l'esecuzione di un secondo tampone di controllo prima dell'accesso alla vita comunitaria.
    Sarà il Servizio di Igiene e Sanità pubblica a stabilire le modalità di accesso dell'Utente in residenzialità.

1.b Popolazione generale

Con l'obiettivo di accompagnare e gestire il graduale allentamento delle misure di contenimento, al di fuori delle Strutture sanitarie e socio-sanitarie, è necessario intercettare tempestivamente nuovi casi infetti, soprattutto nella popolazione paucisintomatica o asintomatica, per minimizzare la probabilità che possano trasmettere il contagio.

Seguendo le indicazioni Ministeriali[14], l'utilizzo dei test sierologici rapidi è riservato ad indagini specifiche in alcune aree, strutture, fasce di popolazione a maggiore rischio (dovuto ad eventuali episodi di cluster/focolai epidemici opportunamente selezionati); l'utilizzo dei test sierologici rapidi, così come definito dal Ministero, rappresenta di fatto "un'esigenza in situazioni di emergenza". Tuttavia, in questa specifica fase epidemica, nei casi in cui il fattore "tempo" assume una rilevanza strategica per l'inquadramento diagnostico del caso o il numero di soggetti da sottoporre contemporaneamente a screening risulta estremamente elevato, l'utilizzo dei test sierologici "rapidi" può rappresentare una strategia opportuna per un primo step diagnostico seguito, in caso di positività, dall'effettuazione di un test molecolare e test sierologico (CLIA e/o Elisa).

Per quanto riguarda l'accertamento diagnostico "esteso" alla popolazione, è prevista l'implementazione di:

- indagine di sieroprevalenza dell'infezione da virus SARS-CoV-2 con test sierologico (CLIA e/o ELISA), rivolto prioritariamente a specifiche categorie professionali (Farmacisti, Personale addetto agli Istituti penitenziari, ecc.) ovvero a specifiche fasce di popolazione la cui attività è caratterizzata da prolungata e stretta vicinanza con l'utenza soprattutto in ambito sanitario e di cura della persona.

Assicurando priorità all'utilizzo delle risorse (tamponi, reagenti, personale, ecc.) per le attività diagnostiche e per le indagini di sieroprevalenza programmate dal SSR, che rivestono carattere di misure di sanità pubblica, è prevista l'effettuazione di:

- test molecolare e sierologico (CLIA e/o ELISA) prenotabili a CUP, previa impegnativa del MMG/PLS, con pagamento di specifico ticket da parte del singolo Cittadino
- test molecolare e sierologico (CLIA e/o ELISA) in favore di Istituti/Aziende private attraverso appositi accordi/convenzioni con il SSR
- test molecolare e sierologico (CLIA e/o ELISA) in favore di privati Cittadini, previa richiesta medica attraverso il pagamento della prestazione a totale carico del Cittadino (prestazione extra-LEA)

N.B. In caso di richiesta ed effettuazione del solo test sierologico e risultato di positività, al fine di formulare un'eventuale diagnosi di infezione da Covid-19, viene effettuato il test molecolare su iniziativa dei Servizi di Igiene e Sanità pubblica della USL territorialmente competente.

Nella programmazione delle indagini di sieroprevalenza, si terrà conto dell'indagine di sieroprevalenza dell'infezione da virus SARS-CoV-2 che sta effettuando il Ministero della Salute e l'Istat, con la collaborazione della Croce Rossa Italiana; tale indagine, partita lunedì 25 maggio prevede l'effettuazione del test su un campione di 150 mila persone residenti in 2mila Comuni, distribuite per sesso, attività e sei classi di età, coinvolgendo ca. 5000 Cittadini residenti nella Regione Umbria.

[14] Circolare del Ministero della Salute n. 11715 del 3 aprile 2020

2. IDENTIFICAZIONE E GESTIONE DEI CONTATTI/MONITORAGGIO DEI "QUARANTENATI"

La fase di transizione dell'epidemia di COVID-19 si propone di proteggere la popolazione, con particolare attenzione per le fasce di popolazione vulnerabile, e di mantenere un numero di casi di infezione limitato e comunque entro valori che li rendano gestibili da parte dei servizi sanitari regionali: risulta essenziale una efficace e tempestiva ricerca e gestione dei contatti (*contact tracing*), anche attraverso il ricorso alle nuove tecnologie[15].

Lo scopo di identificare e gestire i contatti dei casi probabili o confermati di COVID-19 è quello di individuare e isolare rapidamente i casi secondari, per poter intervenire e interrompere la catena di trasmissione.

Questo obiettivo viene raggiunto attraverso le seguenti azioni:

- identificare rapidamente i contatti di un caso probabile o confermato di COVID-19;
- fornire ai contatti le informazioni sulla patologia, sulla quarantena, sulle corrette misure di igiene respiratoria e delle mani, e indicazioni su cosa fare in caso di manifestazione dei sintomi;
- provvedere tempestivamente all'esecuzione di test diagnostici nei contatti che sviluppano sintomi.

La ricerca dei contatti è in grado di contribuire inoltre ad una migliore comprensione dell'epidemiologia dell'infezione da SARS-CoV-2.

La ricerca e gestione dei contatti, per essere condotta in modo efficace, deve prevedere un adeguato numero di operatori sanitari e di sanità pubblica, personale amministrativo e, ove possibile, altro personale già presente nell'ambito dei Servizi veterinari dei Dipartimenti di Prevenzione, da coinvolgere secondo le esigenze locali[16].

In particolare, per quanto riguarda le risorse umane, il Decreto Ministeriale del 30 aprile riporta che, sulla base delle stime dell'ECDC, per garantire in modo ottimale l'attività di *contact tracing*, deve essere impiegata nelle diverse articolazioni locali non meno di 1 persona ogni 10.000 abitanti; sulla base di questa indicazione, in Umbria sono da prevedere non meno di 80 persone, organizzate in 2 Unità di sorveglianza, una per Azienda territoriale, cui assegnare:

- le attività di indagine epidemiologica,
- il tracciamento dei contatti,
- il monitoraggio dei quarantenati,
- l'esecuzione dei tamponi, preferibilmente da eseguirsi in strutture centralizzate (*drive in* o simili),
- il raccordo con l'assistenza primaria,
- il tempestivo inserimento dei dati nei diversi sistemi informativi.

Il Decreto Ministeriale del 29 maggio 2020 descrive, tra l'altro, le modalità e gli strumenti con i quali il Dipartimento di Prevenzione gestisce le azioni chiave dopo l'identificazione di un caso: "*Intervista*

[15] Circolare del Ministero della Salute "Ricerca e gestione dei contatti di casi COVID-19 (Contact tracing e App Immuni". 29 maggio, 2020

[16] Decreto del Ministero della Salute "Emergenza Covid-19: attività di monitoraggio del rischio sanitario connesse al passaggio dalla fase 1 alla fase 2A di cui all'allegato 10 del DPCM 26/04/2020". 30 aprile, 2020

al caso indice", *"Identificazione ed elenco dei contatti stretti"*, "*Informazioni/indicazioni e sorveglianza"*.

Tra le azioni chiave, è previsto anche il monitoraggio da parte del Dipartimento di Prevenzione della situazione clinica dei contatti con "*esecuzione dei test diagnostici in coloro che sviluppano sintomi, anche lievi, compatibili con COVID-19*".

Con l'obiettivo di garantire nella Regione Umbria la massima protezione dei soggetti fragili e limitare il contagio tra i conviventi, anche tenuto conto dei dati dell'ISS che evidenziano come il 25% dei nuovi contagi avviene in ambito familiare, risulta ulteriormente strategico:

1. Identificare tempestivamente i conviventi e i contatti stretti del caso, definendo l'impiego dei test diagnostici per queste categorie,
2. Adottare tempestivamente adeguate misure di isolamento domiciliare, prevedendo, nei casi in cui non sia possibile garantire un efficace isolamento, anche modalità di isolamento extradomiciliare, prestando particolare attenzione a situazioni di convivenza con soggetti fragili ovvero a situazioni di difficile gestione di più persone poste in isolamento che vivono nella stessa abitazione,
3. Implementare l'attuale sistema regionale di segnalazione tempestiva dei sospetti casi CoViD basato su invio rapido di segnalazione (tramite mail e telefonata) a destinatari definiti e, in particolare, al Personale del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica che dà inizio all'indagine e al Distretto di residenza, da parte del MMG, PLS, altro Personale sanitario e da parte del Paziente stesso.

In particolare, per quanto riguarda la strategia diagnostica, le procedure da seguire sono indicate nelle seguenti *flow chart (*aggiornate rispetto al Decreto ministeriale del 29 maggio).

I percorsi si riferiscono al "Caso confermato", "Caso sospetto COVID", "Contatto stretto", "Soggetto asintomatico con test sierologico +" e "Gestione sierologia positiva per SARS-CoV-2"; nella scheda "Glossario", si schematizzano le principali definizioni.

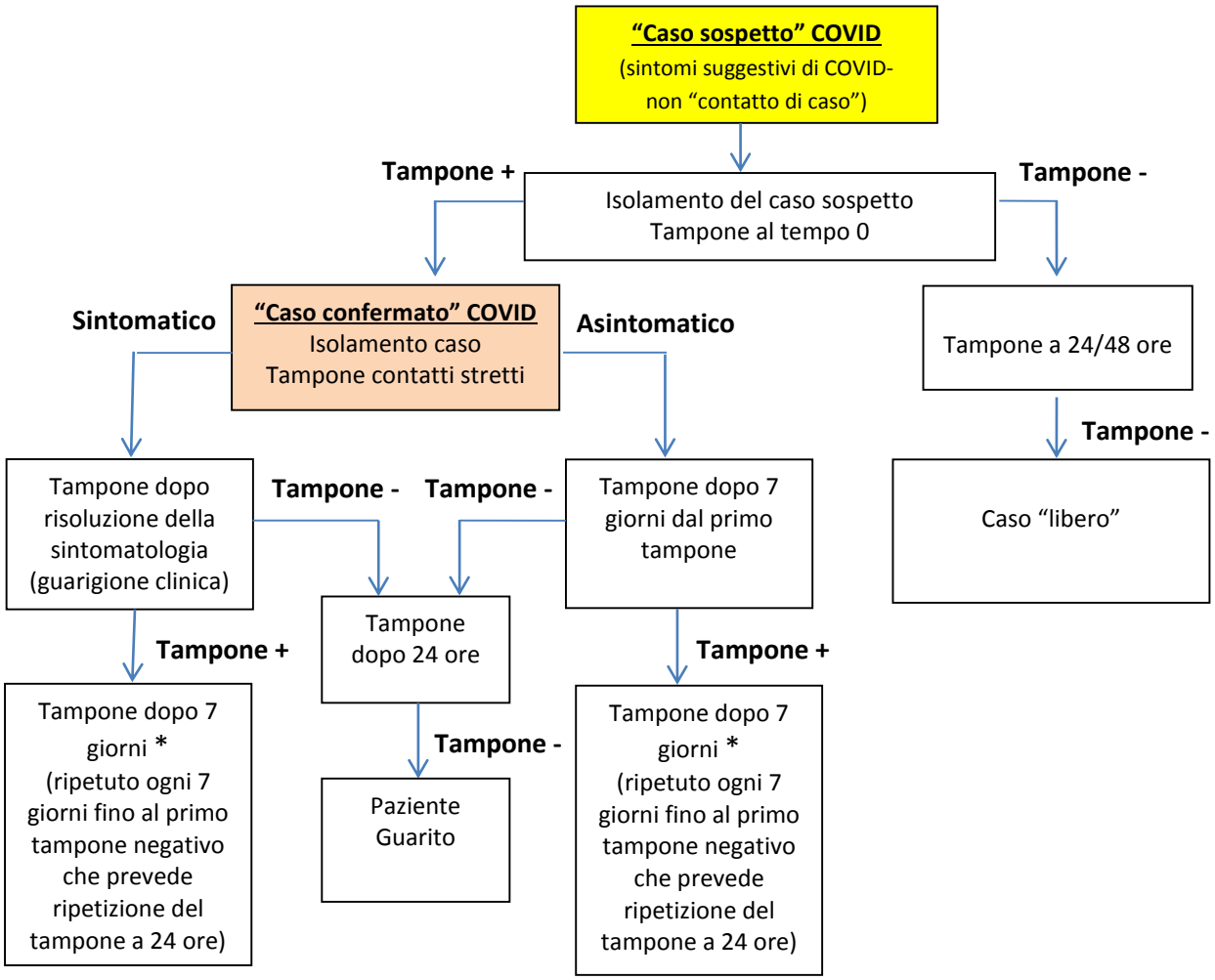
Le strategie diagnostiche per la fase 3

GLOSSARIO

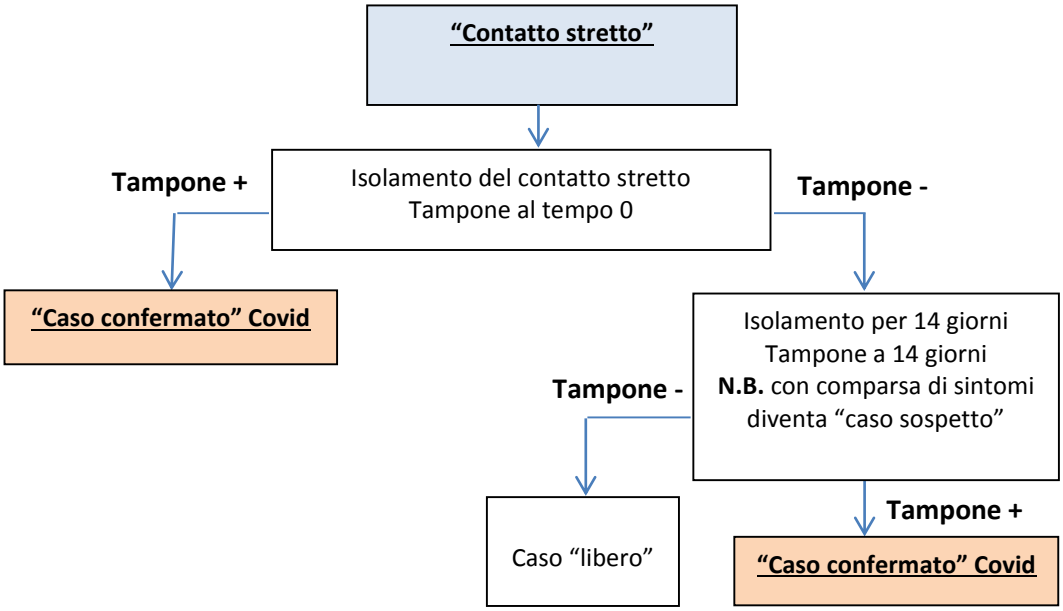
CASO CONFERMATO	Un caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, effettuata presso il laboratorio di riferimento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) o da laboratori Regionali di Riferimento che rispondano ai criteri indicati in Allegato 3, Indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici. (Circolare DGPREV 7922 del 9 marzo 2020)
CASO PROBABILE	Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i laboratori di Riferimento Regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus (Circolare DGPREV 7922 del 9 marzo 2020)
CASO SOSPETTO	**1**.Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria) e senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica e storia di viaggi o residenza in un Paese/area in cui è segnalata trasmissione locale (Secondo la classificazione dell'OMS, consultare i rapporti quotidiani sulla situazione relativa al COVID-19 disponibili A QUESTO LINK. Per l'Italia, ove si renda necessaria una valutazione caso per caso, si può tener conto della situazione epidemiologica nazionale aggiornata quotidianamente sul sito del Ministero della Salute e, per l'esecuzione del test, tenere conto anche dell'applicazione del "Documento relativo ai criteri per sottoporre soggetti clinicamente asintomatici alla ricerca d'infezione da SARS-CoV-2 attraverso tampone rino-faringeo e test diagnostico" elaborato dal Gruppo di lavoro permanente del Consiglio Superiore di Sanità – sessione LII) durante i 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi; oppure **2**.Una persona con una qualsiasi infezione respiratoria acuta e che è stata a stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi; oppure **3.**Una persona con infezione respiratoria acuta grave (febbre e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria – es. tosse, difficoltà respiratoria) e che richieda il ricovero ospedaliero (SARI) e senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica. Nell'ambito dell'assistenza primaria o nel pronto soccorso ospedaliero, tutti i pazienti con sintomatologia di infezione respiratoria acuta devono essere considerati casi sospetti se in quell'area o nel Paese è stata segnalata trasmissione locale. (Circolare DGPREV 7922 del 9 marzo 2020)
CONTATTO	Un contatto di un caso COVID-19 è qualsiasi persona esposta ad un caso probabile o confermato COVID-19 in un lasso di tempo che va da 48 ore prima dell'insorgenza dei sintomi fino a 14 giorni dopo o fino al momento della diagnosi e dell'isolamento del caso. Se il caso non presenta sintomi, si definisce contatto una persona che ha avuto contatti con il caso indice in un arco di tempo che va da 48 ore prima della raccolta del campione che ha portato alla conferma e fino a 14 giorni dopo o fino al momento della diagnosi e dell'isolamento del caso. (Decreto Ministeriale 29 maggio 2020)
CONTATTO STRETTO § (esposizione ad alto rischio) di un caso probabile o confermato	• una persona che vive nella stessa casa di un caso COVID-19; • una persona che ha avuto un contatto fisico diretto con un caso COVID-19 (per esempio la stretta di mano); • una persona che ha avuto un contatto diretto non protetto con le secrezioni di un caso COVID- 19 (ad esempio toccare a mani nude fazzoletti di carta usati); • una persona che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso COVID-19, a distanza minore di 2 metri e di almeno 15 minuti; • una persona che si è trovata in un ambiente chiuso (ad esempio aula, sala riunioni, sala d'attesa dell'ospedale) con un caso COVID-19 in assenza di DPI idonei; • un operatore sanitario o altra persona che fornisce assistenza diretta ad un caso COVID-19 oppure personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni di un caso COVID-19 senza l'impiego dei DPI raccomandati o mediante l'utilizzo di DPI non idonei; • una persona che ha viaggiato seduta in treno, aereo o qualsiasi altro mezzo di trasporto entro due posti in qualsiasi direzione rispetto a un caso COVID-19; sono contatti stretti anche i compagni di viaggio e il personale addetto alla sezione dell'aereo/treno dove il caso indice era seduto. (Decreto Ministeriale 29 maggio 2020)
PAZIENTE CLINICAMENTE GUARITO	Paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche (febbre, rinite, tosse, mal di gola, eventualmente dispnea e, nei casi più gravi, polmonite con insufficienza respiratoria) associate all'infezione virologicamente documentata da SARS-CoV-2, diventa asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2. (Documento Ministero della Salute-Consiglio Superiore di Sanità 28 febbraio 2020)
PAZIENTE GUARITO	Colui il quale risolve i sintomi dell'infezione da Covid-19 e che risulta negativo in due test consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall'altro, per la ricerca di SARS-CoV-2 (Documento Ministero della Salute-Consiglio Superiore di Sanità 28 febbraio 2020)

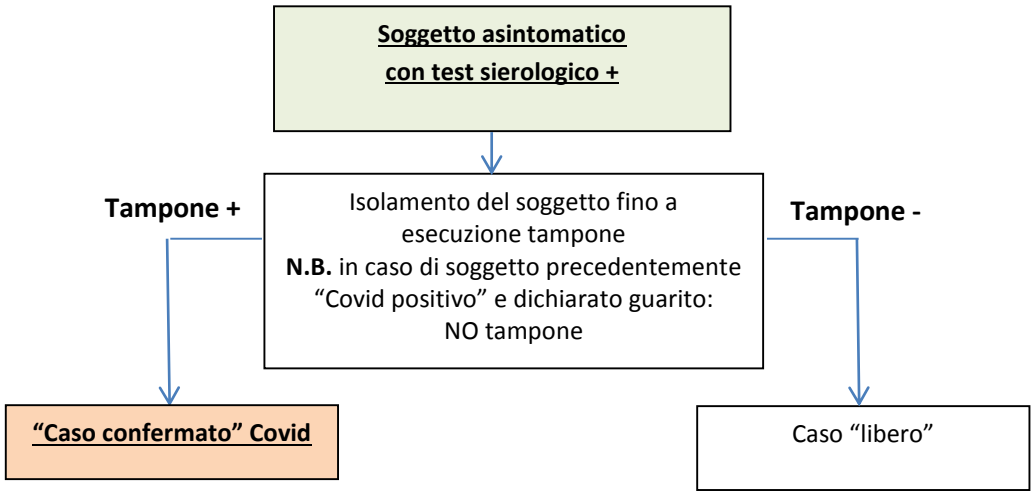
§ Gli operatori sanitari, sulla base di valutazioni individuali del rischio, possono ritenere che alcune persone, a prescindere dalla durata e dal setting in cui è avvenuto il contatto, abbiano avuto un'esposizione ad alto rischio.

Le strategie diagnostiche per la fase 3

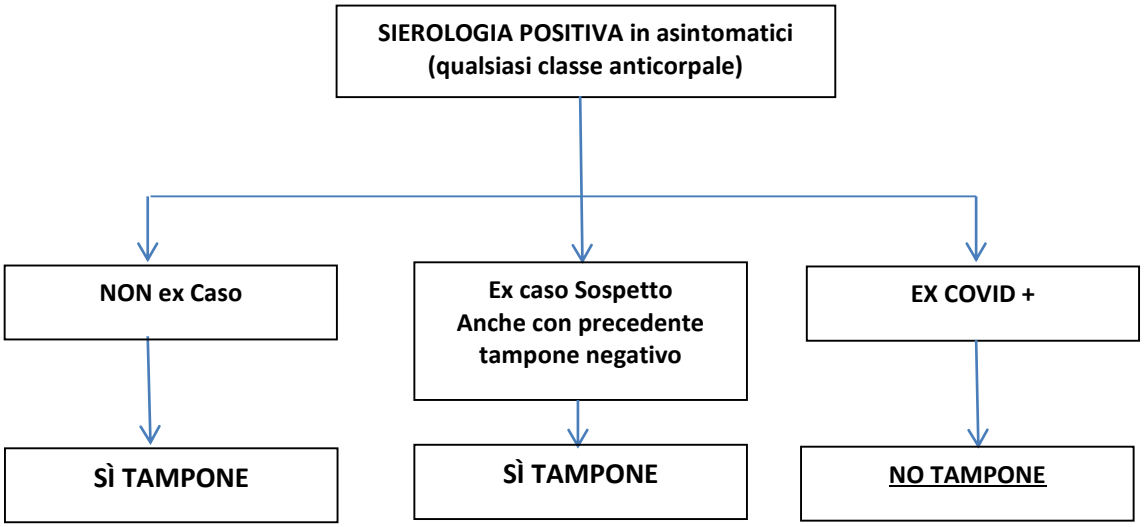


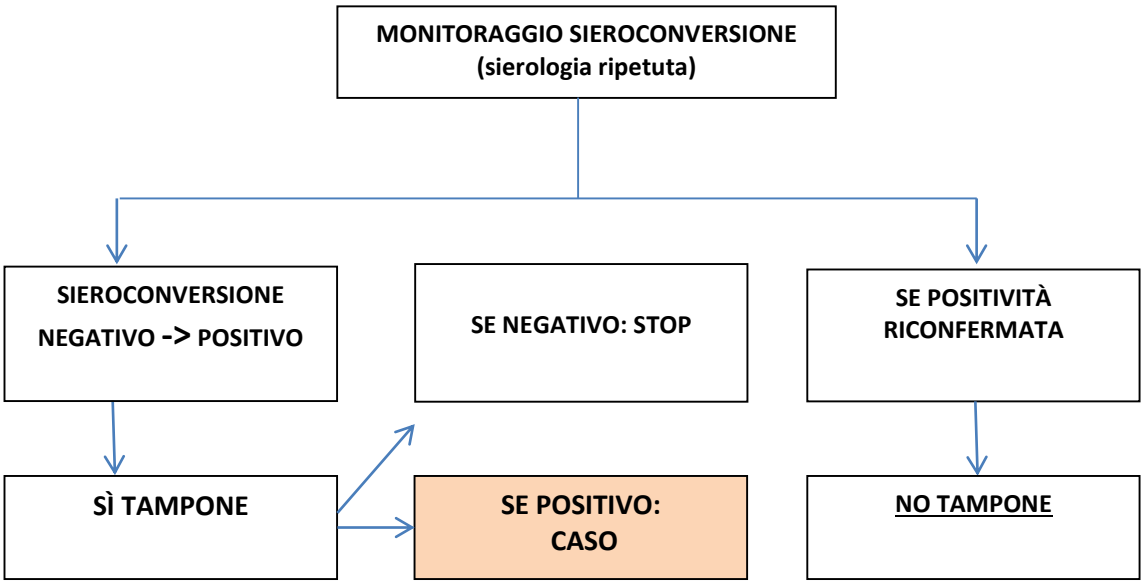
*Documento relativo alla definizione di "Paziente guarito da Covid-19" e di "Paziente che ha eliminato il virus SARS-CoV-2". Ministero della Salute-Consiglio Superiore di Sanità, 28 febbraio 2020: "*Pur non esistendo chiare evidenze a supporto, si ritiene opportuno suggerire di ritestare il paziente risultato positivo, a risoluzione dei sintomi clinici e, in caso di persistenza della sintomatologia, non prima di 7 giorni dal riscontro della prima positività*".


"Contatto stretto"
Isolamento del contatto stretto
Tampone al tempo 0
Tampone +
Tampone -
"Caso confermato" Covid
Isolamento per 14 giorni
Tampone a 14 giorni
N.B. con comparsa di sintomi diventa "caso sospetto"
Tampone -
Tampone +
Caso "libero"
"Caso confermato" Covid


Soggetto asintomatico
con test sierologico +
Isolamento del soggetto fino a esecuzione tampone
N.B. in caso di soggetto precedentemente "Covid positivo" e dichiarato guarito: NO tampone
Tampone +
Tampone -
"Caso confermato" Covid
Caso "libero"

Gestione sierologia positiva per SARS-CoV-2





RIVALUTAZIONE DELLE STRATEGIE

Con 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 di cui all'allegato 10 del DPCM 26/4/2020*" sono stati definiti i criteri e gli indicatori da utilizzare per le attività di monitoraggio del rischio sanitario di cui all'allegato 10 del DPCM 26 aprile 2020.

Il sistema di biosorveglianza attivato dalla Regione Umbria, consentendo il monitoraggio di tali indicatori in tempo reale, fornirà le indicazioni necessarie a valutare la possibilità di rimodulazione tempestiva delle strategie.

GRUPPO DI LAVORO		
nome	**funzione**	**firma**
Carla Ferri	Direttore SC Patologia Clinica ed Ematologia - AO Perugia	
Daniela Francisci	Direttore SC Malattie infettive -AO Perugia	
Antonella Mencacci	Direttore SC Microbiologia -AO Perugia	
Massimo Rizzo	Dirigente medico DMPO - AO Terni	