



Ministero della Salute

Ufficio di Gabinetto

Ministero della Salute

GAB

0015708-P-17/10/2020

I.2.b.a/2020/21



408625478

CONFERENZA DELLE REGIONI
E DELLE PROVINCE AUTONOME
17 Ott 2020
Prot. n. 7657/COV19

All'Avv. Alessia Grillo
Segretario generale
della Conferenza delle Regioni
e delle Province Autonome

OGGETTO: trasmissione documento "Test di laboratorio per Covid-19 e il loro uso in sanità pubblica".

Si trasmette il documento recante "*Test di laboratorio per Covid-19 e il loro uso in sanità pubblica*" elaborato dall'Istituto superiore di sanità, che ha provveduto ad apportare sul medesimo testo, in accordo con la Direzione generale della prevenzione sanitaria, le modifiche proposte all'esito della seduta della Conferenza delle Regioni e delle province autonome del 16 ottobre 2020.

LA VICE CAPO DI GABINETTO VICARIA
(Cons. Tiziana Cecoluto)



Ministero della Salute



INAIL

ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE
CONTRO GLI INFERMITÀ SUL LAVORO



CONFERENZA DELLE REGIONI
E DELLE PROVINCE AUTONOME



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
IRCCS "Lazzaro Spallanzani"



FNOMCeO

Federazione Nazionale degli Ordini
dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

NOTA TECNICA AD INTERIM

Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica

Aggiornata al 16 ottobre 2020



NOTA TECNICA

Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica

Aggiornato al 16 ottobre 2020

Ministero della Salute

Anna Caraglia, Alessia D'Alisera, Jessica Iera, Francesco Maraglino, Giovanni Rezza

Istituto Superiore di Sanità

Silvio Brusaferrò, Alessandra Ciervo, Fortunato D'Ancona, Annalisa Pantosti, Flavia Riccardo,
Paola Stefanelli

INAIL

Diana Gagliardi, Sergio Iavicoli, Benedetta Persechino

Comitato Tecnico Scientifico

Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome

Emanuela Balocchini, Piergiuseppe Calà, Danilo Cereda, Angelo D'Argenzio, Giuseppe Diegoli,
Maria Gramegna, Michele Mongillo, Kyriakoula Petropulacos, Roberto Rigoli, Francesca Russo,
Michele Tonon

Consiglio Superiore di Sanità

Franco Locatelli

FNOMCeO - Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri

INMI Lazzaro Spallanzani

Maria Rosaria Capobianchi, Giuseppe Ippolito

Organizzazione Mondiale della Sanità

Raniero Guerra

Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità

Nota tecnica ad interim. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica.

Aggiornata al 16 ottobre 2020.

iii, 10 p.

Il documento fornisce le indicazioni ad interim per la diagnostica di SARS-CoV-2 e i criteri di scelta dei test disponibili a seconda dei diversi contesti per un loro uso razionale e sostenibile in termini di risorse.

Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità

Interim Technical note. Laboratory testing for SARS-CoV-2 and their use in public health.

Updated on October 16, 2020.

iii, 10 p.

This document provides current interim guidance on the correct, rational and sustainable use of SARS-CoV-2 diagnostics and the ongoing criteria for choosing the right available test in each context.

Citare questo documento come segue:

Nota tecnica ad interim. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica. Aggiornata al 16 ottobre 2020. Roma: Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità; 2020.

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica dell'Istituto Superiore di Sanità
(Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità – Ministero della Salute 2020



Indice

Acronimi	ii
Introduzione e scopo del documento	1
Considerazioni per l'uso dei test diagnostici	2
Strategia d'uso	2
Tabella sinottica dei test	5
APPENDICE	
Test attualmente disponibili per scopi di sanità pubblica	7
Test molecolare mediante tampone	8
Test antigenico rapido (mediante tampone nasale, naso-oro-faringeo, salivare)	8
Test sierologici	9
Bibliografia	10

Acronimi

COVID-19	<i>Corona Virus Disease - 2019</i>
DdP	Dipartimento di Prevenzione
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
INMI	Istituto Nazionale Malattie Infettive
ISS	Istituto Superiore di Sanità
IVD	<i>In Vitro diagnostic medical Device</i>
RSA	Residenza Sanitaria Assistita
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2</i>
WHO	World Health Organization

Introduzione e scopo del documento

Il documento nasce dalla necessità di chiarire le indicazioni per la diagnostica di SARS-CoV-2 e i criteri di scelta dei test a disposizione nei diversi contesti per un uso razionale e sostenibile delle risorse.

Questo documento riassume le informazioni disponibili al momento della sua pubblicazione e può essere aggiornato se ulteriori evidenze scientifiche saranno disponibili.

Le indicazioni riportate in questo documento sono in linea con le indicazioni riportate dalla *World Health Organization* (WHO) per i profili dei prodotti per diagnostica che hanno come target COVID-19 così come riportati nel documento “Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0” (1) del 28 settembre 2020 che descrivono le caratteristiche principali dei test per SARS-CoV-2, ma che sottolineano anche la necessità che essi soddisfino non solo i criteri di specificità e sensibilità, ma anche caratteristiche di test rapido che ne favorisca l'uso in determinati contesti.

Lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) riconosce 5 obiettivi per il testing:

- controllare la trasmissione;
- monitorare l'incidenza, l'andamento e valutare la gravità nel tempo;
- mitigare l'impatto del COVID-19 nelle strutture sanitarie e socioassistenziali;
- rilevare cluster o focolai in contesti specifici;
- prevenire la (re)introduzione nelle aree che hanno raggiunto un controllo sostenuto del virus.

Questo documento rappresenta uno degli strumenti della strategia di testing che andrebbe implementata per quanto possibile e organizzata in modo omogeneo sul territorio nazionale.

Considerazioni per l'uso dei test diagnostici

Alla luce delle evidenze al momento disponibili, della situazione epidemiologica e della necessità di garantire test in tempi compatibili con le diverse esigenze di salute pubblica, è fondamentale una scelta appropriata tra i test disponibili in funzione delle diverse strategie per la identificazione di infezione da SARS-CoV-2.

Come riportato da altre esperienze (2), infatti, l'elevata sensibilità e specificità dei test non possono rappresentare l'unico criterio nella scelta del tipo di test da utilizzare nell'ambito di una strategia che prevede non solo la diagnosi clinica in un preciso momento ma anche la ripetizione del test all'interno di una attività di sorveglianza che sia sostenibile e in grado di rilevare i soggetti positivi nel loro reale periodo di contagiosità.

Rimane essenziale la rapidità di diagnosi nei soggetti con sospetto clinico e/o sintomatici e dei contatti per controllare il focolaio limitando la diffusione del virus avvalendosi di quarantena e isolamento.

Appaiono quindi importanti per la valutazione della scelta del test da utilizzare diversi parametri come, ad esempio:

- i tempi di esecuzione del test (alcune ore per i test molecolari, contro i 15-30 minuti di un test antigenico rapido ad esempio);
- la necessità di personale specializzato e di strumentazione dedicata disponibile solo in laboratorio vs. piccole strumentazioni portatili da utilizzare ovunque;
- i costi da affrontare per una politica basata sulla ripetizione dei test; il trasporto dei campioni vs l'esecuzione in loco;
- l'accettabilità del test da parte dei soggetti per l'invasività del test; la facilità di raccolta del campione; l'addestramento necessario a raccogliere/processare i campioni;
- la disponibilità dei reagenti; la stabilità dei campioni (1).

Critica è anche la raccolta dati relativamente ai test eseguiti con la conseguente possibilità di analisi e valutazione delle strategie adottate piuttosto che della diffusione della infezione.

Strategia d'uso

Si riportano alcune proposte di indicazioni a supporto della strategia d'uso:

- **Casi sospetti e casi positivi**
 - Il test è mirato alla ricerca del virus nel contesto delle indagini cliniche ed epidemiologiche di soggetti con sintomatologia compatibile con una infezione da SARS-CoV-2, inclusi i contatti stretti sintomatici, e ai test effettuati per definire la guarigione dei casi positivi.
- **Contatti stretti asintomatici**
 - I test devono essere limitati ai contatti stretti di un caso confermato sia che il test sia prescritto all'inizio che alla fine della quarantena di 10 giorni. A tal proposito si faccia riferimento alla circolare del Ministero della Salute n. 32850 del 12 ottobre 2020 "COVID-19: indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena".
 - Non è raccomandato prescrivere test diagnostici a contatti di contatti stretti di caso confermato; qualora essi vengano richiesti in autonomia, i soggetti non devono essere considerati sospetti

né essere sottoposti ad alcuna misura di quarantena né segnalati al Dipartimento di Prevenzione tranne i positivi che vanno sempre comunicati.

- Se la richiesta dei test diagnostici, anche in ambito scolastico, per i contatti stretti, viene effettuata dal PLS/MMG, deve essere sempre accompagnata dalla segnalazione al Dipartimento di Prevenzione di competenza. Allo stesso tempo deve essere raccomandato al soggetto di rispettare l'isolamento domiciliare in attesa del risultato del test.

- **Indicazioni e considerazioni generali**

- L'analisi diagnostica può essere effettuata solo presso laboratori, altamente specializzati, di riferimento regionali e laboratori aggiuntivi individuati dalle Regioni secondo le modalità e le procedure concordate con il Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità.
- I dati relativi ai test da qualsiasi soggetto vengano eseguiti devono essere riportati al Dipartimento di Prevenzione (DdP) per evitare ripetizioni di test e soprattutto un allineamento tra risultati dei test e azioni di sanità pubblica da parte del DdP.
- La persona in attesa del risultato del test deve essere posta in quarantena. Se il risultato del test è positivo il DdP prescriverà l'isolamento alla persona interessata e la quarantena ai contatti stretti. Sebbene i test molecolari siano quelli di riferimento per sensibilità e specificità, in molte circostanze si può ricorrere ai test antigenici rapidi che, oltre essere meno laboriosi e costosi, possono fornire i risultati in meno di mezz'ora e sono eseguibili anche in modo delocalizzato e consentono se c'è link epidemiologico di accelerare le misure previste; per maggiori dettagli si veda la tabella sinottica allegata.
- Nei punti di esecuzione dei test (inclusi i drive-in) va definito un accesso prioritario per i test diagnostici prescritti ai soggetti sintomatici e ai contatti stretti asintomatici di un caso confermato e alle altre categorie previste. L'esecuzione di test non prioritari potrebbe essere organizzata in altri contesti separati e con altre modalità per evitare di allungare i tempi di prelievo (ad esempio presso laboratori accreditati) e di risposta del risultato essenziali per le successive indagini cliniche e per azioni di sanità pubblica.
- Nel caso di test antigenici rapidi si suggerisce un adeguato approvvigionamento di strumentazione per la lettura dei tamponi al fine di ottimizzare la capacità di fornire risultati in meno di 30 minuti direttamente sul luogo di prelievo. La strumentazione viene fornita insieme ai test per quelli che usano la fluorescenza (FIA) o altri sistemi strumentali mentre i test immunocromatografici non necessitano di lettori.
- Alla luce del previsto diffuso uso del test antigenici rapidi e della loro semplicità di esecuzione, è ipotizzabile attuare un coinvolgimento della rete dei pediatri di libera scelta e del medico di medicina generale per l'uso nei diversi contesti organizzativi, incluso quello delle indagini di comunità, fermo restando la necessità di garantire le misure organizzative, di prevenzione e protezione adeguate.
- Allo stato attuale i test rapidi salivari (antigenici o molecolari) sono in fase di valutazione anche in contesti territoriali. Le attuali esperienze pilota permetteranno raccogliere dati utili per definire le loro indicazioni di utilizzo nel prossimo futuro.
- Si rappresenta che la definizione di "caso confermato" dovrebbe essere aggiornata in relazione all'utilizzo dei test antigenici rapidi senza una conferma con test molecolari soprattutto in presenza di situazioni con link epidemiologico dove la positività del test rapido individua di per sé l'intervento come "caso", per l'attivazione rapida delle azioni di controllo.

- È comunque necessario inserire la conferma molecolare dei risultati positivi ai test rapidi negli algoritmi che ne prevedono l'applicazione a contesti a bassa probabilità positiva pre-test (es. screening di asintomatici), in considerazione del basso potere negativo predittivo in situazioni di bassa prevalenza.
- È importante la condivisione dei dati a livello locale/regionale/nazionale delle validazioni su vari tipi di test antigenici rapidi, inclusi quelli salivari, in commercio nel nostro paese per ottimizzare le strategie del loro uso.
- Si sottolinea che l'evoluzione delle diverse tipologie dei test è continua e che ai fini della loro valutazione possono essere considerate affidabili le validazioni effettuate dalle agenzie regolatorie dei Paesi del G7.

Nella tabella sinottica, l'uso dei test indicati come alternativa, deve essere considerato in base alla situazione epidemiologica e alla organizzazione sanitaria regionale.

Tabella sinottica dei test nei principali contesti

Contesto	Tipo di test		Commenti
	prima scelta	alternativo	
<p>Caso sospetto sintomatico con o senza link epidemiologico</p> <p>Soggetto in quarantena se compare sintomatologia (es. contatto stretto di caso confermato)</p>	<p>Test molecolare su tampone oro/naso faringeo (**)</p>	<p>Test rapido antigenico su tampone oro-naso faringeo o nasale + conferma con test molecolare per i casi positivi (*)</p>	<p>Anche se in questo caso il test rapido potrebbe avere una affidabilità maggiore perché il soggetto è sintomatico (con una minore probabilità di falsi negativi), tuttavia il tampone molecolare rimane la prima scelta</p>
<p>Soggetto pauci-sintomatico in assenza di link epidemiologico</p> <p>Contatto stretto di caso confermato (incluso in ambiente scolastico o lavorativo) che è asintomatico senza conviventi che siano fragili o non collaboranti</p> <p>Soggetto asintomatico proveniente da paese a rischio come da DPCM</p>	<p>Test rapido antigenico su tampone oro-naso faringeo o nasale + conferma con test molecolare su tampone oro/naso faringeo per i casi positivi</p>	<p>Test molecolare su tampone oro-naso faringeo</p>	<p>In caso di <i>contact tracing</i> il test antigenico rapido può essere uno strumento strategico e sostenibile rispetto ai test molecolari tradizionali qualora le capacità diagnostiche di test molecolari siano già saturate. La rapidità del risultato permette un veloce monitoraggio di eventuali contagi e il conseguente isolamento del soggetto limitando la diffusione dell'infezione in ambiente comunitario. In questo caso, il rischio di risultati falsi negativi può essere accettabile in quanto bilanciato dalla velocità di risposta nel percorso di controllo delle infezioni e dalla possibilità di ripetere il test se ritenuto opportuno. Si attendono maggiori dati sull'uso di questo test in soggetti asintomatici per i quali questi test non sono stati finora indicati.</p>
<p>Contatto stretto di caso confermato che vive o frequenta regolarmente soggetti fragili a rischio di complicanze o soggetti non collaboranti</p> <p>Asintomatico per ricovero programmato, ingresso in larghe comunità chiuse laddove previsto (es. RSA, prigioni, strutture per soggetti con disabilità mentale, altro)</p> <p>Screening degli operatori sanitari/personale in contesti ad alto rischio</p>	<p>Test molecolare su tampone oro/naso faringeo</p>	<p>Test rapido antigenico su tampone oro-naso faringeo o nasale + conferma con test molecolare su tampone oro/naso faringeo (*)</p>	<p>Il test molecolare permette di identificare con la massima sensibilità i soggetti positivi per tutelare i fragili a rischio di complicanze e le larghe comunità a rischio di cluster.</p> <p>Il test antigenico rapido potrebbe essere indicato in quei contesti in cui sono vantaggiosi l'identificazione e l'isolamento rapido dei positivi a tutela dei soggetti fragili a rischio di complicanze e delle larghe comunità chiuse.</p>
<p>Screening di comunità (ricerca di persone con infezione in atto in un gruppo esteso di persone) per motivi di sanità pubblica</p>	<p>Test rapido antigenico su tampone oro-naso faringeo o nasale + conferma con test molecolare su tampone oro/naso faringeo per i casi positivi in assenza di link epidemiologico</p>	<p>Test sierologico + conferma con test molecolare su tampone oro/naso faringeo per i casi positivi (*)</p>	<p>I test rapidi antigenici hanno il vantaggio di essere eseguiti e dare risultato in un tempo minore dei test molecolari, mentre i test sierologici possono essere processati rapidamente sia presso un lab o direttamente in sede di prelievo se si tratta dei test POCT.</p> <p>Nell'ambito della strategia di comunità dove necessita avere rapidamente, a seguito di positività, la possibilità di isolare il soggetto ed intercettare rapidamente tutti i possibili contatti non è necessario confermare il test rapido antigenico con il test di biologia molecolare.</p> <p>Il principale limite del test sierologico è la capacità di confermare o meno una infezione in atto a causa (risposta anticorpale tempo-dipendente, scarso valore predittivo positivo dei test) né nelle prime fasi della malattia. Per questo necessita in caso di positività di un test molecolare su tampone per conferma. Pertanto, la strategia d'uso del test sierologico in questo contesto è in via di valutazione</p>

Contesto	Tipo di test		Commenti
	prima scelta	alternativo	
Soggetto in isolamento per la conferma di guarigione	Test molecolare su tampone oro/naso faringeo		
Contatto asintomatico in quarantena per la chiusura a 10 giorni	Test molecolare su tampone oro/naso faringeo	Test rapido antigenico nasale	
Asintomatico che effettua il test su base volontaria, esame richiesto per motivi di lavoro o di viaggio ((fatte salve specifiche prescrizioni dei paesi di destinazione che possano prevedere specificatamente test molecolare) o per richieste non correlate a esigenze cliniche o di salute pubblica ricadenti nei casi precedenti ecc.	Test rapido antigenico su tampone oro-naso faringeo nasale + conferma con test molecolare su tampone oro/naso faringeo per i casi positivi	Tampone con test molecolare	Effettuazione del test sulla base dell'organizzazione regionale (a pagamento o inclusa in programmi di sanità pubblica).

(*) in caso di collegamento epidemiologico + positività a test antigenico rapido si considera "confermato" e si procede ad avviare gli interventi di controllo.

(**) tampone biologia molecolare anche con tecnica a "crudo"

NOTA. I test antigenici rapidi salivari, attualmente in fase di sperimentazione, andranno considerati come alternativa ai test antigenici rapidi su tampone oro-naso faringeo o nasali se le validazioni e le esperienze pilota oggi in corso in Italia, daranno risultati che ne indicano un uso anche nella routine di sanità pubblica. Si sottolinea che i sistemi di raccolta della saliva tipo "Salivette" non appaiono al momento adeguati, per modalità di svolgimento, per i soggetti non collaboranti a causa del rischio di ingestione del dispositivo di raccolta.

APPENDICE

Test attualmente disponibili per scopi di sanità pubblica

La Commissione Europea ha pubblicato un documento sui dati disponibili per test IVD commerciali marcati CE (3) che includono sensibilità e specificità analitica, sensibilità e specificità clinica, e sta raccogliendo, in una banca dati consultabile, i dati del produttore dei test IVD commerciali marcati CE e rivedendo i test sviluppati in laboratorio internamente con i dati sulle prestazioni in pubblicazioni scientifiche (4). Queste liste sono in continuo aggiornamento.

Attualmente i test possono essere suddivisi in tre grandi gruppi: tampone molecolare, tampone antigenico rapido, test sierologici.

Test molecolare mediante tampone

Si tratta di una indagine molecolare reverse transcription (rt)-Real Time PCR per la rilevazione del genoma (RNA) del virus SARS-CoV-2 nel campione biologico. Questa metodica permette di identificare in modo altamente specifico e sensibile uno o più geni bersaglio del virus presenti nel campione biologico e di misurare in tempo reale la concentrazione iniziale della sequenza target. I saggi in rt-Real Time PCR, seppur con indicazioni qualitative così come descritti e suggeriti dagli organi internazionali di riferimento, permettono di ottenere una curva di amplificazione il cui Cycle Threshold o ciclo soglia (CT) è inversamente proporzionale alla quantità del bersaglio genico come stampo iniziale presente nel campione. Quindi, in base a questo principio, maggiore è il numero delle “molecole stampo” presenti all’inizio della reazione e minore sarà il numero di cicli necessari per raggiungere un determinato valore di CT. Viceversa, un alto valore di CT, ottenuto dopo numerosi cicli di amplificazione, indica una bassa quantità di target genico iniziale e quindi di genoma virale.

La rt-Real Time PCR è il “gold standard” per la diagnosi di COVID-19. La rilevazione dell’RNA virale di SARS-CoV-2 eseguita in laboratorio da campioni clinici (in genere tamponi nasofaringei o orofaringei) ad oggi rimane il saggio di riferimento internazionale per sensibilità e specificità ed è in grado di rilevare il patogeno anche a bassa carica virale in soggetti sintomatici, pre-sintomatici o asintomatici. Per la complessità della metodica, la rilevazione di SARS-CoV-2 viene eseguita esclusivamente in laboratori specializzati con operatori esperti (5). Il risultato può esser ottenuto in un minimo di 3-5 ore ma situazioni organizzative e logistiche possono richiedere anche 1-2 giorni. È necessario ricordare che ai fini della segnalazione dei casi nel sistema della sorveglianza integrata COVID-19, coordinata da ISS, vengono considerati solo i risultati positivi ottenuti tramite rt-Real Time PCR dai laboratori di riferimento regionali o dai laboratori identificati/autorizzati da questi (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza>). Si aggiunge la possibilità di effettuare l’analisi dei test molecolari senza effettuare l’estrazione e la purificazione dell’RNA dal campione biologico, ma di utilizzare la tecnica della inattivazione al calore (95°C/98°C) (“a crudo”). Ciò permette di semplificare, massimizzare e velocizzare il primo step dell’analisi stessa, specialmente in condizioni di forte pressione sui laboratori dovuti all’aumentare dei tamponi da processare. Il rischio di perdita di sensibilità può considerarsi minimo e presente solo ad alti numeri di cicli di amplificazione della PCR, come riportato da lavori scientifici internazionali (6-7). Tuttavia, la sensibilità risulta essere superiore al test antigenico.

Test antigenico rapido (mediante tampone nasale, naso-oro-faringeo, salivare)

Negli ultimi mesi, sono stati sviluppati nuovi tipi di test che promettono di offrire risultati più rapidamente (30-60 minuti), con minor costo e senza la necessità di personale specializzato (8). Questi sono i test antigenici rapidi, strumenti potenzialmente utili soprattutto per le indagini di screening. Analogamente ai test molecolari, i saggi antigenici sono di tipo diretto, ossia valutano direttamente la presenza del virus nel campione clinico, a differenza dei test sierologici che sono di tipo indiretto, cioè rilevano la presenza di

anticorpi specifici che indicano una infezione pregressa o in atto. A differenza dei test molecolari, però, i test antigenici rilevano la presenza del virus non tramite il suo acido nucleico ma tramite le sue proteine (antigeni). Questi test contengono come substrato anticorpi specifici in grado di legarsi agli antigeni virali di SARS-CoV-2 ed il risultato della reazione antigene-anticorpo può essere direttamente visibile a occhio nudo o letto mediante una semplice apparecchiatura al “point of care” senza la necessità di essere effettuato in un laboratorio. Negli Stati Uniti 3 test antigenici rapidi sono stati autorizzati da FDA. In Europa, numerosi test hanno già ottenuto il marchio CE e diverse aziende di diagnostica stanno lavorando per ottenere l'approvazione normativa idonea per essere immessi sul mercato con un sufficiente grado di affidabilità (9).

I test antigenici sono di tipo qualitativo (sì/no) e intercettano, tramite anticorpi policlonali o monoclonali, specifici peptidi (porzioni proteiche) della proteina S (Spike) o N (nucleocapside) presenti sulla superficie virale di SARS-CoV-2.

Il test può risultare negativo se la concentrazione degli antigeni è inferiore al limite di rilevamento del test (es. se il prelievo è stato eseguito troppo precocemente rispetto all'ipotetico momento di esposizione) o se il campione è stato prelevato, trasportato o conservato impropriamente. Per questo, i produttori di tali kit evidenziano che un risultato negativo del test non esclude la possibilità di un'infezione da SARS-CoV-2 e la negatività del campione, a fronte di forte sospetto di COVID-19, dovrebbe essere confermata mediante test molecolare. I test molecolari sembrano avere una maggiore sensibilità prima della comparsa dei sintomi, mentre nella fase iniziale immediatamente successiva all'inizio dell'infezione i test rapidi antigenici e quelli molecolari hanno una sensibilità simile, rendendo utile l'uso anche dei primi (2). Inoltre, il test rapido antigenico può essere utilizzato per l'identificazione dei contatti asintomatici dei casi, anche se questo tipo di test non è specificamente autorizzato per questa destinazione d'uso, poiché è stato dimostrato che i casi asintomatici hanno cariche virali simili ai casi sintomatici (10).

Purtroppo, fino ad oggi non vi sono sufficienti studi pubblicati che, a fronte di contesti specifici e di una ampia casistica, forniscano indicazioni sulla sensibilità e specificità di questi test rapidi. Allo stato attuale, i dati disponibili dei vari test per questi parametri sono quelli dichiarati dal produttore: 70-86% per la sensibilità e 95-97% per la specificità (11-14)

La Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) (https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=show-all#diag_tab) ha creato una piattaforma online in rapida evoluzione che raccoglie una vasta serie di saggi per SARS-CoV-2 che vanno dalle prime fasi di sviluppo fino alla piena approvazione normativa.

Riguardo i test su tampone salivare, il dispositivo di rilevazione è lo stesso, ma cambiando il campione analizzato possono cambiare le caratteristiche di sensibilità e specificità del test. In conclusione, la sensibilità e la specificità di questi test antigenici rapidi dovranno essere valutate per i loro valori predittivi nel corso del loro sviluppo tecnologico.

È importante la condivisione dei dati a livello locale/regionale/nazionale delle validazioni su vari tipi di test antigenici rapidi, inclusi quelli salivari, in commercio nel nostro paese.

Test sierologici

I test sierologici rilevano l'esposizione al virus SARS-COV- 2 ma non sono in grado di confermare o meno una infezione in atto. Per questo, in caso di positività si necessita di un test molecolare su tampone per conferma. Come da circolare del Ministero della Salute 16106 del 9 maggio 2020, si ribadisce 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 queste soglie, l'affidabilità del risultato ottenuto non è adeguata alle finalità per cui i test vengono eseguiti”.

Bibliografia

1. World Health Organization. *Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0*. Geneva: WHO; 2020
2. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 test sensitivity — A strategy for containment. *N Engl J Med* 2020 Sep 30. DOI: 10.1056/NEJMp2025631
3. European Commission. *Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria (16 April 2020)*. Brussels: EC; 2020. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>.
4. European Commission. *COVID-19 in vitro diagnostic devices and test methods database*. Brussels: EC; 2020. <https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/>).
5. Ministero della salute. *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 (0011715-03/04/2020)*. Roma: Ministero della Salute; 2020.
6. Mancini F, Barbanti F, Scaturro M, *et al*. Laboratory management for SARS-CoV-2 detection: a user-friendly combination of the heat treatment approach and rt-Real-time PCR testing. *Emerg Microb Infect*. 2020;9(1):1393-1396. DOI: 10.1080/22221751.2020.1775500.
7. Fomsgaard AS, Rosenstjerne MW. An alternative workflow for molecular detection of SARS CoV-2 – escape from the NA extraction kit-shortage, Copenhagen. Denmark. *Euro Surveill*. 2020;25:2000398. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.14.2000398
8. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, *et al*. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related Coronavirus-2: a narrative review [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *Ann Intern Med*. 2020:M201301 10.7326/M20-1301.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19)*. Atlanta, GA: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
10. World Health Organization. *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance*. Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
11. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, Spijker R, Van den Bruel A. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD013705. DOI: 10.1002/14651858.CD013705
12. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Braz J Infect Dis*. 2020;S14138670(20):530029. DOI:10.1016/j.bjid.2020.04.003
13. Russo A, Minichini C, Starace M, *et al*. Current status of laboratory Diagnosis for COVID-19: a narrative review. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2657-2665. doi:10.2147/IDR.S264020
14. SARS-CoV-2 Diagnostic pipeline. <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/> .