

# Banca bibliografica SARS- COV-2

La pandemia da nuovo coronavirus SARS-CoV-2 ha messo a dura prova il nostro Paese, particolarmente alcune Regioni e Province del nord e centro Italia, rappresentando, anche per i Medici del lavoro, un terreno di duro impegno anche in ambiti talvolta innovativi rispetto ai contenuti tradizionali della nostra professione.

Un esemplare inquadramento del ruolo della Medicina del Lavoro ai tempi della pandemia da SARS-CoV-2 e delle conseguenti azioni che vengono richieste alla Disciplina è stato proposto nell'editoriale pubblicato dal Direttore della rivista scientifica ufficiale della Società (*Mutti A. Occupational Medicine in the Time of COVID-19; 2020. Med Lav Apr 30;111(2):83-86*).

Imprescindibili per garantire la qualità di tali azioni paiono l'individuazione dei compiti e funzioni, la definizione di chiare indicazioni operative, la collaborazione paritaria con le altre figure della professione della prevenzione e con i lavoratori e i datori di lavoro, la capacità di valutazione dei risultati del proprio lavoro, l'aggiornamento e la qualificazione delle conoscenze nello specifico nuovo ruolo che siamo chiamati ad assumere.

E' in quest'ultima fondamentale componente dell'agire professionale che si inserisce l'iniziativa del Comitato Scientifico della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML), che nel rispetto dei propri obiettivi programmatici approvati dal Consiglio Direttivo SIML, ha ritenuto opportuno mettere a disposizione dei soci e dei medici del lavoro in generale, attraverso il proprio sito, una rassegna dei principali lavori scientifici della letteratura internazionale su SARS-CoV-2 e COVID-19.

L'intendimento non è certo quello di sostituirci alla libera ricerca individuale delle evidenze scientifiche, ma di consentire, o quantomeno facilitare, un primo orientamento e aggiornamento sulle principali tematiche, per tutti coloro che sono impegnati sul campo in questa difficile fase.

Le diverse voci bibliografiche sono state suddivise, per comodità e consequenzialità di trattazione suddivise in cinque sezioni:

- virologia e diagnosi clinica
- diagnosi di laboratorio
- valutazione del rischio
- vulnerabilità suscettibilità comorbilità
- evidenze occupazionali

Per ogni sezione viene proposto un inquadramento delle conoscenze più consolidate ed una serie di articoli tra i più recenti ritenuti di maggiore interesse.

Quanto viene presentato è il risultato di una prima fase di lavoro condotto dalla Dott.ssa Veruscka Leso e dalle Dott.sse Maria Carmela Macrini, Maria Luigia Ercolano, Ilaria Vetrani e Paola Gervetti, altri ricercatori della sede universitaria di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi Federico II di Napoli (Direttore: Prof. Ivo Iavicoli), sulle indicazioni del Coordinatore del Comitato Scientifico della SIML, Prof. Pietro Apostoli, e di alcuni suoi componenti (Proff. Alfonso Cristaudo, Paolo Durando, Ivo Iavicoli) con il contributo del Prof. Alberto Matteelli, UOC Malattie infettive dell'Università degli Studi di Brescia.

A tutti va il più vivo ringraziamento e apprezzamento della SIML.

Di questa preliminare rassegna, aperta al contributo ed alle osservazioni di tutti voi, è previsto un aggiornamento a partire da settembre e per tutto il 2020 attraverso una raccolta più sistematica e mirata alle esigenze dei medici del lavoro, prendendo in esame le pubblicazioni delle riviste più impattate di medicina del lavoro, microbiologia e diagnostica di laboratorio, nella convinzione

(speranza) che alla immane attività pubblicistica (spesso poco controllata/controllabile nella sua qualità) dei mesi emergenziali, facciano seguito più consolidate e verificate evidenze scientifiche garantite appunto dalla loro comparsa sulle più prestigiose riviste internazionali di settore.

## **Virologia e diagnosi clinica**

### **Inquadramento**

Nel dicembre del 2019, nella città di Wuhan in Cina sono emersi cluster di polmonite atipica ad eziologia sconosciuta. Il 9 gennaio 2020 il Center for Disease Control cinese ha comunicato di aver identificato l'agente causale: un nuovo coronavirus, dapprima denominato in via provvisoria 2019-nCoV e ufficialmente chiamato SARS-CoV-2 dall'International Committee on Taxonomy of Viruses. Sebbene non si conosca ancora bene l'origine di tale virus, non si ritiene plausibile nessuna ipotesi di creazione in laboratorio considerato che le caratteristiche genomiche del SARS-CoV-2 sono state osservate in tutti i coronavirus correlati (Andersen e coll. 2020).

L'11 febbraio 2020 l'OMS ha identificato la malattia causata da SARS-CoV-2, come COVID-19 (COronaVirus Disease-19 in base all'anno di comparsa). Sebbene siano trascorsi pochi mesi dall'inizio di questa pandemia, sono stati pubblicati numerosi studi, case report, review dalle principali riviste scientifiche e mediche internazionali, dalla Cina e da altri paesi. Tuttavia, data l'imprevedibilità del comportamento del virus e le ancora limitate conoscenze al riguardo, molteplici aspetti dell'infezione sono ancora poco noti. Ciononostante, appare importante delineare le principali caratteristiche di infettività, cliniche, le metodologie diagnostiche, i trattamenti e la prognosi della malattia finora messe in evidenza dalla letteratura. La capacità di SARS-CoV-2 di rimanere vitale a lungo sulle superfici, insieme alla maggiore virulenza rispetto al SARS-CoV-1, rende molto probabile che questo coronavirus usi altre modalità di trasmissione oltre alle goccioline respiratorie. La capacità di resistere più a lungo nell'ambiente può significare che questo coronavirus può facilmente trasmettersi attraverso percorsi indiretti, tramite diffusione aerea o veicolato da oggetti contaminati (Galbadage e coll. 2020).

Una prima revisione sistematica, derivante prettamente da studi Cinesi perché riguardante i primi due mesi del 2020, quando ancora il virus non sembrava circolare nel Continente europeo, riporta i principali sintomi clinici dell'infezione, quali febbre (88.7%), più alta negli adulti rispetto ai bambini, tosse (57.6%), dispnea (45.6%) e mialgia (Rodriguez- Morales e coll. 2020). A questi sintomi più comuni, si aggiungono altri, riportati più recentemente, quali iposmia, disgeusia, gola infiammata, mal di testa e congiuntivite (Pascarella e coll. 2020). In una più limitata percentuale di casi, viene riportato anche il coinvolgimento gastrointestinale con diarrea, nausea e vomito (Pascarella e coll. 2020). Secondo i dati attualmente disponibili, la malattia in circa l'80-90% dei casi può decorrere in maniera asintomatica o presentare un decorso lieve, con sintomi simil-influenzali. Nel 10% dei casi può manifestarsi con dispnea, ipossiemia e severo coinvolgimento polmonare. Nel 5% dei casi può

evolvere in una forma grave con necessità di assistenza in reparti di terapia intensiva. Infatti, l'infezione può complicarsi con una sindrome da distress respiratorio, e in minor frequenza con shock, infezioni secondarie, insufficienza cardiaca o renale (Pascarella e coll. 2020); lo sviluppo in una forma più o meno grave dipende per lo più dalla presenza di comorbidità o dall'età avanzata. Tuttavia, il tasso di mortalità riportato in diversi studi appare variabile e in diminuzione con l'avanzare del tempo. Tale variabilità tra le percentuali indicate è probabilmente dovuta alle diverse caratteristiche dei pazienti e/o dei tassi di prevalenza di infezione nelle diverse zone ed è influenzata dal numero di test diagnostici eseguiti e anche dal fatto che le terapie intensive non sono più saturate come nelle prime settimane di epidemia (Pascarella e coll. 2020).

Le manifestazioni cliniche, così come gli esami di laboratorio non sono specifici. Infatti, le alterazioni più comuni sono leucocitosi (11%), leucopenia (36.9%), linfocitopenia (57.4%), aumento degli indici di flogosi (Velocità di eritrosedimentazione (42.2%), proteina C reattiva (61.3%), lattato deidrogenasi (57.0%) (Cao e coll. 2020), ipoalbuminemia (75.8%) (Siordia e coll. 2020). Più recentemente sono state riportate anche altre alterazioni, quali il prolungato tempo di protrombina (58%), l'aumento delle transaminasi (ALT 21.3% e AST 63.4%) e l'eosinofilia (78.8%) (Siordia e coll. 2020).

Il gold standard per la diagnosi di infezione è l'estrazione dell'RNA virale dal materiale biologico prelevato mediante tampone oro/rinofaringeo attraverso una tecnica chiamata Reverse Real-Time PCR (rRT-PCR), con specificità vicina al 100% e sensibilità bassa al 64% (Siordia e coll. 2020). In relazione all'analisi sierologica, uno studio recente ha dimostrato la presenza di immunità nei confronti della proteina S del SARS-CoV-2 (IgG contro la sottounità S2) in soggetti non infetti e non esposti al nuovo coronavirus, probabilmente in relazione a recenti infezioni da Coronavirus correlati (Ng et al. in press). Tuttavia, l'infezione da SARS-CoV-2 induceva titoli più elevati di anticorpi IgG SARS-CoV-2 S-reattivi, così come di anticorpi IgM e IgA durante il periodo di osservazione di 6 settimane dall'insorgenza dei sintomi. Un'attenta valutazione delle risposte anticorpali preesistenti e nuove al SARS-CoV-2 sarà fondamentale per gli studi di sierologia, siero-prevalenza e sul vaccino, nonché per la comprensione della suscettibilità e del decorso naturale dell'infezione.

Circa la diagnostica per immagini, la radiografia del torace mostra alterazioni nel 33-60% dei casi (Siordia e coll. 2020). Molto più sensibile, ma meno specifica è la TAC che è diventata la diagnostica di base per il COVID-19, utile sia per la diagnosi che per il follow-up. L'imaging del torace, nella fase iniziale, mostra molteplici ombre e cambiamenti interstiziali, per lo più localizzati nella periferia polmonare e nello spazio subpleurico, successivamente si sviluppano multiple opacità a vetro smerigliato in entrambi i polmoni. Nei casi più gravi, può verificarsi un consolidamento polmonare, presentandosi come "polmone bianco", con raro versamento pleurico e ingrossamento dei linfonodi mediastinici (Chen e coll. 2020). L'immagine alla TC appare in continua evoluzione, andando a

riflettere il processo infiammatorio patologico che avviene a livello polmonare, come descritto in dettaglio da Chen e collaboratori (2020).

Sebbene, ad oggi, non ci siano prove di alcun trattamento efficace per COVID-19, considerata l'eziologia virale dell'infezione e il fatto che il suo decorso clinico è anche correlato alla risposta infiammatoria dell'organismo, le classi di farmaci attualmente utilizzate sono i farmaci antivirali, la cloroquina / idrossicloroquina, anti-infiammatori, oltre alla terapia di supporto della funzionalità respiratoria e, in via sperimentale, anticorpi da plasma immune. La terapia va poi ampliata e personalizzata in base alle possibili complicanze e/o comorbidità già presenti e sulla base della gravità della patologia (WHO, 2020).

In conclusione, sebbene siano state molte le terapie proposte, l'isolamento sociale e la quarantena sembrano essere le uniche misure efficaci nel ridurre il tasso di contagio (Pascarella e coll. 2020).

## **Bibliografia**

Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26, 450–452 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.

Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25822. doi:10.1002/jmv.25822

Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Radiol Infect Dis.* 2020; 10.1016/j.jrid.2020.04.003. doi:10.1016/j.jrid.2020.04.003

Galbadage T, Peterson BM, Gunasekera RS. Does COVID-19 Spread Through Droplets Alone? *Front Public Health.* 2020;8:163. Published 2020 Apr 24. doi:10.3389/fpubh.2020.00163

Ng K, Faulkner N, Cornish G, et al. Pre-existing and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *BioRxiv* in press.

Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *J Intern Med.* 2020; 10.1111/joim.13091. doi:10.1111/joim.13091

Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623

Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol.* 2020; 127:104357. doi:10.1016/j.jcv.2020.104357

WHO, Clinical management of COVID-19. 27 may 2020. Disponibile online <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Ultimo accesso 17 Giugno.

## Articoli in evidenza

Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al.

### **The proximal origin of SARS-CoV-2.**

### **[L'origine prossima del SARS-CoV-2]**

Nat Med 26, 450–452 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

SARS-CoV-2 è il settimo coronavirus noto per infettare l'uomo; SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 possono causare gravi malattie, mentre HKU1, NL63, OC43 e 229E sono associati a sintomi lievi. Le analisi comparative dei dati genomici mostrano chiaramente che SARS-CoV-2 non è un costrutto di laboratorio o un virus appositamente manipolato. Il confronto tra alfa e betacoronavirus identifica due rilevanti caratteristiche genomiche di SARS-CoV-2: (i) sulla base di studi strutturali ed esperimenti biochimici, SARS-CoV-2 sembra essere ottimizzato per legare il recettore umano ACE2; e (ii) la proteina spike di SARS-CoV-2 ha un sito di scissione funzionale polibasico (furina) al confine S1 – S2 tramite l'inserimento di 12 nucleotidi, che ha portato all'acquisizione di tre glicani O-legati attorno al sito. Il dominio legante il recettore (RBD) nella proteina spike è la parte più variabile del genoma del coronavirus. Sei aminoacidi del RBD hanno dimostrato di essere critici per il legame con i recettori ACE2 e per determinare gli ospiti di virus simili a SARS-CoV.

Le caratteristiche genomiche descritte qui possono spiegare in parte l'infettività e la trasmissibilità del SARS-CoV-2 nell'uomo. Sebbene le evidenze dimostrino che SARS-CoV-2 non è un virus manipolato intenzionalmente, è attualmente impossibile provare o confutare le altre teorie sulla sua origine descritte. Tuttavia, poiché tutte le principali caratteristiche di SARS-CoV-2, incluso l'RBD e il sito di scissione polibasico, sono state osservate in coronavirus correlati in natura, non crediamo che nessuna ipotesi di creazione in laboratorio sia plausibile.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284615/>

Ng K, Faulkner N, Cornish G, et al.

## **Pre-existing and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans**

### **[Immunità umorale preesistente e nuova al SARS-CoV-2 nell'uomo]**

BioRxiv in press

Diversi coronavirus umani correlati (HCoV) sono endemici nella popolazione umana, causando lievi infezioni respiratory. La syndrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente etiologico della malattia coronavirale 2019 (COVID-19), è una recente infezione zoonotica che ha rapidamente raggiunto la diffusione pandemica. Si pensa che l'introduzione zoonotica di nuovi coronavirus si verifichi in assenza di immunità preesistente nella popolazione umana bersaglio. Utilizzando diversi test per il rilevamento di anticorpi reattivi contro la glicoproteina di SARS-CoV-2 Spike (S), è stata dimostrata la presenza di immunità preesistente negli esseri umani non infetti e non esposti al nuovo coronavirus. Gli anticorpi SARS-CoV-2 S-reattivi, esclusivamente della classe IgG, erano facilmente rilevabili con metodologia sensibile basata sulla citometria a flusso in individui non infetti da SARS-CoV-2 con recente infezione da HCoV e avevano come target la sottounità S2. Al contrario, l'infezione da SARS-CoV-2 induceva titoli più elevate di anticorpi IgG SARS-CoV-2 S-reattivi, così come di anticorpi IgM e IgA durante il periodo di osservazione di 6 settimane dall'insorgenza dei sintomi. I sieri dei pazienti con infezione da HCoV reagivano in maniera variabile con la proteina S di SARS-CoV-2 S e con la proteina nucleocapsidica (N), ma non con la sottounità S1 o il dominio di legame recettoriale (RBD) di S nei test immunoenzimatici standard. In particolare, i sieri dei pazienti con infezione da HCoV hanno mostrato una specifica attività neutralizzante contro alcuni pseudotipi SARS-CoV-2 S, in relazione ai livelli di IgG leganti SARS-CoV-2 S e con efficienza paragonabile a quella dei sieri di pazienti con COVID-19. Distinguere le risposte anticorpali preesistenti e nuove al SARS-CoV-2 sarà fondamentale per gli studi di sierologia, sieroprevalenza e sul vaccino, nonché per la comprensione della suscettibilità e del decorso naturale dell'infezione da SARS-CoV-2.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.095414v1.full>

Galbadage T, Peterson BM, Gunasekera RS.

## **Does COVID-19 Spread Through Droplets Alone?**

**[Il COVID-19 si diffonde solamente tramite droplets?]**

Front Public Health. 2020; 8:163. Published 2020 Apr 24. doi:10.3389/fpubh.2020.00163

Studi recenti hanno indicato che SARS-CoV-2 dimostra un'affinità 10-20 volte maggiore per i recettori dell'ACE2 rispetto a SARS-CoV-1, rendendolo un virus molto più virulento. Ciò significa che sono necessari meno virioni per determinare un'infezione. Ciò, in parte, potrebbe spiegare la rapida diffusione della malattia in tutto il mondo rispetto all'epidemia di SARS del 2002-2003 che ha infettato circa 8.100 individui.

È stato recentemente dimostrato che SARS-CoV-2 rimane vivo in media per circa 6,8 ore su superfici in plastica e circa 5,6 ore su superfici in acciaio inossidabile, e virioni vitali sono stati rilevati fino a 72 ore post-esposizione. Questi studi hanno dimostrato che SARS-CoV-2 può rimanere vitale nell'ambiente molto più a lungo della maggior parte degli altri virus trasmessi attraverso le goccioline respiratorie.

La capacità di SARS-CoV-2 di rimanere vitale più a lungo sulle superfici, insieme alla sua maggiore virulenza, rende molto probabile che questo coronavirus usi altre modalità di trasmissione oltre alle goccioline respiratorie. La capacità di resistere più a lungo nell'ambiente può significare che questo coronavirus può facilmente trasmettersi attraverso percorsi indiretti, tramite diffusione aerea o veicolato da oggetti contaminati (fomites). Tossire, starnutire e parlare possono produrre goccioline di varie dimensioni. I principi di meccanica dei fluidi mostrano che le goccioline espirate inferiori a 10  $\mu\text{m}$  possono percorrere distanze più lunghe trasportate dai flussi d'aria. Le goccioline respiratorie <50  $\mu\text{m}$  possono rimanere sospese in aria abbastanza a lungo da contaminare sistemi di ventilazione posizionati a oltre 12 piedi (~4 metri) dalla sorgente.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391310/>



Rodriguez-Morales AJ, et al.

**Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Caratteristiche cliniche, di laboratorio e di imaging di COVID-19: revisione sistematica e meta-analisi]**

Travel Med Infect Dis. 2020 Mar-Apr; 34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.

*Introduzione:* In Cina, nel dicembre 2019, è scoppiata un'epidemia da Coronavirus (COVID-19) che ha portato alla dichiarazione di un'Emergenza Internazionale per la Salute Pubblica (PHEIC). Le caratteristiche cliniche, di laboratorio e di imaging sono state parzialmente caratterizzate in alcuni studi osservazionali. Tuttavia, finora non sono state pubblicate revisioni sistematiche sul COVID-19.

*Metodi:* E' stata effettuata una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi, utilizzando tre database, per valutare, in casi confermati di COVID-19, le caratteristiche cliniche, di laboratorio, di imaging e gli outcome dell'infezione. Sono stati inclusi sia studi osservazionali che casi clinici, poi analizzati separatamente. Abbiamo eseguito una meta-analisi a effetti casuali per calcolare prevalenze aggregate e intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%).

*Risultati:* Sono stati raccolti 660 articoli per il periodo compreso tra il 1 gennaio 2020 e il 23 febbraio 2020. Dopo lo screening, sono stati selezionati 27 articoli per una valutazione degli articoli in extenso, 19 dei quali sono stati finalmente inclusi per le analisi qualitative e quantitative. Inoltre, sono stati inclusi e analizzati separatamente 39 case report. Per 656 pazienti, febbre (88,7%, IC 95% 84,5-92,9%), tosse (57,6%, IC 95% 40,8-74,4%) e dispnea (45,6%, IC 95% 10,9-80,4%) sono state le manifestazioni più frequenti. Tra i pazienti, il 20,3% (IC 95% 10,0-30,6%) ha necessitato di terapia intensiva (ICU), il 32,8% ha presentato sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (IC 95% 13,7-51,8) e il 6,2% (IC 95% 3,1 -9,3) shock. Circa il 13,9% (IC 95% 6,2-21,5%) dei pazienti ospedalizzati ha avuto esiti fatali (tasso di mortalità, CFR).

*Conclusione:* Il COVID-19 comporta un enorme onere per le strutture sanitarie, in particolare per i pazienti con comorbidità. La terapia intensiva, infatti, era richiesta per circa il 20% dei pazienti con infezione da COVID-19 e polimorbilità, e il ricovero era associato a un CFR > 13%. Poiché questo virus si diffonde a livello globale, i paesi devono preparare urgentemente risorse umane, infrastrutture e strutture per il trattamento di forme severe di infezione da COVID-19.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/>

Chen H, Ai L, Lu H, Li H.

**Clinical and imaging features of COVID-19**

**[Caratteristiche cliniche e di imaging di COVID-19]**

Radiol Infect Dis. 2020 Apr 27. doi: 10.1016/j.jrid.2020.04.003

Da dicembre 2019, a Wuhan, nella provincia cinese di Hubei, sono stati segnalati molti casi di malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19), una patologia che si è successivamente diffusa rapidamente in tutto il paese. Altamente infettivo, il COVID-19 ha numerose modalità di trasmissione e gli esseri umani sono altamente suscettibili alle infezioni. I principali sintomi clinici di infezione da COVID-19 sono febbre, affaticamento e tosse secca. L'esame di laboratorio nella fase iniziale della malattia mostra una conta dei globuli bianchi normale o ridotta e una diminuzione dei linfociti. Sebbene la TC possa essere utile per lo screening e la diagnostica per COVID-19, la sua accuratezza è però limitata. La valutazione dell'acido nucleico è il gold standard per la diagnosi di COVID-19, ma ha una bassa sensibilità. Esiste chiaramente una differenza tra le due metodiche diagnostiche. Questo documento esamina la letteratura pubblicata, le linee guida e i documenti di consenso e sintetizza le caratteristiche cliniche e di imaging dell'infezione da COVID-19, al fine di fornire una base affidabile per la diagnosi e il trattamento precoci.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346593/>

Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al.

**COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review.**

**[Diagnosi e gestione di COVID-19: una revisione comprensiva]**

J Intern Med. 2020 Apr 29. doi: 10.1111/joim.13091.

Il Coronavirus SARS-CoV-2 responsabile di una sindrome respiratoria acuta severa, è un nuovo coronavirus della stessa famiglia del SARS-CoV e del coronavirus causa della Sindrome Respiratoria del Medio Oriente, si è diffuso in tutto il mondo portando l'Organizzazione mondiale della sanità a dichiarare lo stato di pandemia. La malattia causata da SARS-CoV-2, malattia di coronavirus 2019 (COVID-19), presenta sintomi simil-influenzali che possono diventare gravi negli individui ad alto rischio. Si fornisce una valutazione comprensiva delle caratteristiche cliniche e delle opzioni di trattamento dell'infezione da COVID-19. Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata utilizzando i principali database online (PubMed, Google Scholar, MEDLINE, UpToDate, Embase e Web of Science) con le seguenti parole chiave: "COVID-19", "2019-nCoV", "coronavirus" e "SARS-CoV-2".

Sono state incluse pubblicazioni dal 1 gennaio 2019 al 3 aprile 2020 incentrate su caratteristiche cliniche e trattamenti. È stato messo in evidenza che l'infezione viene trasmessa da uomo a uomo e attraverso il contatto con superfici ambientali contaminate. L'igiene delle mani è fondamentale per prevenire la contaminazione. L'utilizzo di dispositivi di protezione individuale è raccomandato in ambienti specifici. I principali sintomi di COVID-19 sono febbre, tosse, affaticamento, lieve dispnea, mal di gola, mal di testa, congiuntivite e problemi gastrointestinali. La Real-time PCR viene utilizzata come strumento diagnostico utilizzando il tampone nasale, l'aspirato tracheale o campioni di lavaggio bronco-alveolare.

I risultati della tomografia computerizzata sono importanti sia per la diagnosi che per il follow-up. Ad oggi, non ci sono prove di alcun trattamento efficace per COVID-19. Le principali terapie utilizzate per il trattamento della malattia sono i farmaci antivirali, la cloroquina / idrossicloroquina e la terapia respiratoria.

In conclusione, sebbene siano state molte le terapie proposte, la quarantena sembra essere l'unico intervento efficace nel ridurre il tasso di contagio. Studi clinici randomizzati appositamente progettati sono necessari per determinare la più appropriata modalità di trattamento basata sull'evidenza scientifica.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348588>

Siordia JA Jr.

**Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature.**

**[Epidemiologia e caratteristiche cliniche di COVID-19: una revisione della letteratura]**

J Clin Virol. 2020 Jun; 127:104357. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104357.

La malattia provocata dal Coronavirus 2019 è una pandemia che sta influenzando la prima metà dell'anno 2020. Il virus si è rapidamente diffuso in molti paesi. Gli studi vengono pubblicati rapidamente per condividere informazioni su epidemiologia, dati clinici, modelli diagnostici e prognosi. La seguente revisione concentra le informazioni in un modo organizzato.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305884/>

Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K.

**Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis.**

**[Caratteristiche cliniche e di imaging di pazienti con SARS-CoV-2: revisione sistematica e meta-analisi]**

J Med Virol. 2020 Apr 3:10.1002/jmv.25822. doi: 10.1002/jmv.25822.

*Background:* Attualmente, l'epidemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID - 19) si sta diffondendo in tutto il mondo. L'obiettivo dello studio è quello di valutare le evidenze scientifiche per la diagnosi e il trattamento del COVID-19 esaminando tutti gli studi pubblicati dagli studiosi cinesi sulle caratteristiche cliniche e di imaging nella polmonite causata da SARS-CoV-2.

*Metodi:* Sono stati ricercati, su cinque database medici, inclusi due database cinesi e tre inglesi, tutti gli articoli pubblicati su COVID - 19, sin dall'inizio della diffusione. È stato progettato un modello a effetti casuali e sono stati raccolti tutti i dati di imaging e clinici per la meta-analisi.

*Risultati:* Complessivamente sono stati inclusi 31 articoli, 10 inglesi e 21 cinesi, per un totale di 46959 pazienti. I risultati della meta-analisi hanno mostrato che le manifestazioni cliniche più comuni erano febbre (87,3%; 0,838 - 0,909), tosse (58,1%;0,502 - 0,660), dispnea (38,3%; 0,246-0,520), indolenzimento muscolare o affaticamento (35,5 %;0,253 - 0,456) e distress respiratorio (31,2%; - 0,024 - 0,648). I principali risultati di imaging sono stati la polmonite bilaterale (75,7%; 0,639 - 0,871) e l'opacizzazione a vetro smerigliato (69,9%; 0,602 - 0,796). Tra i pazienti, l'incidenza di necessità della terapia intensiva (ICU) era del 29,3% (0,190 - 0,395), l'incidenza della sindrome da distress respiratorio acuto era del 28,8% (0,147 - 0,429), quella della sindrome da disfunzione multiorgano era dell'8,5% (-0,008 - 0,179) e il tasso di mortalità nei pazienti con COVID - 19 era del 6,8% (0,044- 0,093). *Conclusione:* La malattia da COVID-19 è una patologia infettiva emergente che causa principalmente polmonite bilaterale e deterioramento rapido della funzionalità polmonare. Quasi un terzo dei pazienti deve essere ricoverato in terapia intensiva ed è probabile che i pazienti presentino insufficienza respiratoria o addirittura la morte.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242947/>

## **Diagnosi di laboratorio**

### **Inquadramento**

Considerata la diffusione rapida del virus e la sua elevata trasmissibilità tra individui, anche asintomatici, effettuare in modo accurato e tempestivo i test di laboratorio è una parte essenziale della gestione del SARS-CoV-2. Pertanto, nella diagnosi di laboratorio delle infezioni da Covid-19, è di fondamentale importanza avere conoscenze circa la storia della malattia, le tempistiche di rilevazione della carica virale e della risposta anticorpale, sia indicazioni circa l'accuratezza, in termini di sensibilità e di specificità, e i limiti intrinseci alle metodiche analitiche utilizzate. Attualmente, la diagnosi di Covid-19, come illustrato nell'articolo di Lippi e collaboratori (2020), non può prescindere dall'identificazione dell'RNA virale su materiale biologico proveniente dalle alte (tampone naso-faringeo) o basse vie respiratorie. Tale procedura necessita di una appropriata esecuzione, trasporto, conservazione del campione e utilizzo di metodiche molecolari sensibili e specifiche, che rappresentano tutte fasi critiche per una corretta diagnosi. L'Istituto Superiore di Sanità ha elaborato un documento in cui vengono illustrate le raccomandazioni per un corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone rino/faringeo nonché le istruzioni per garantire la sicurezza dei lavoratori, destinato agli operatori sanitari coinvolti nell'emergenza COVID-19 (ISS, 2020). Al contrario, gli esami sierologici al momento disponibili, finalizzati ad individuare se una persona sia stata infettata mediante l'analisi del suo stato anticorpale, ovvero la risposta immunitaria di tipo IgM, IgA o IgG, hanno un utilizzo circoscritto a scopi epidemiologici o comunque un ruolo esclusivamente di supporto in fase diagnostica. L'utilizzo improprio dell'una o dell'altra metodica di laboratorio o la loro non corretta interpretazione potrebbe tradursi in una gestione errata con conseguenze dannose sia in caso di falsi positivi che di falsi negativi.

Secondo l'OMS, sebbene l'impiego di kit commerciali di diagnosi rapida virologica sia auspicabile e rappresenti un'esigenza in situazioni di emergenza come quella attuale, gli approcci diagnostici al momento tecnicamente più vantaggiosi, attendibili e disponibili rimangono quelli basati sul rilevamento del virus in secrezioni respiratorie attraverso metodi di RT-PCR per amplificazione di geni virali espressi durante l'infezione da SARS-CoV-2 (Ministero della Salute, Circ. 03/04/2020). I test sierologici sono molto importanti nella ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale. Diversamente, come attualmente anche l'OMS raccomanda, per il loro uso nell'attività diagnostica d'infezione in atto da SARS-CoV-2, necessitano di ulteriori evidenze sulle loro performance e utilità operativa. In particolare, i test rapidi basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG specifici per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, secondo il parere espresso dal

Comitato Tecnico Scientifico non possono, allo stato attuale dell'evoluzione tecnologica, sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di RNA virale dai tamponi nasofaringei secondo i protocolli indicati dall'OMS.

Il Viewpoint prodotto da Sethuraman e collaboratori (2020) illustra i due principali test diagnostici attualmente esistenti: il test molecolare tramite Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) e il test sierologico con tecnica ELISA, come interpretarli correttamente e come i loro risultati possano variare nel tempo. Per quanto riguarda l'RNA virale, esso è rilevabile già dal primo giorno di comparsa dei sintomi ed, in genere, permane determinabile fino a 3 settimane dalla loro insorgenza, quando inizia a diminuire per poi diventare non più riscontrabile. Nei soggetti con malattia più grave, la rilevabilità dell'RNA virale può persistere per periodi più lunghi, con una variabilità dovuta anche al tipo di campione utilizzato per l'analisi (lavaggio bronco-alveolare, espettorato, tampone nasofaringeo), con alcuni studi che hanno dimostrato che la PCR può risultare ancora positiva nell'espettorato quando si è invece già negativizzata nei campioni raccolti tramite tampone nasofaringeo. In un articolo pubblicato da Kucirka e collaboratori (2020), viene evidenziato, inoltre, come il valore predittivo della RT-PCR possa variare notevolmente in relazione al tempo trascorso dal contatto con il virus o dall'inizio dei sintomi, con il tasso di falsi negativi notevolmente più alto nel periodo che precede l'esordio della sintomatologia, suggerendo cautela nell'interpretazione del risultato della RT-PCR, che andrebbe sempre correlato al dato clinico e al contesto epidemiologico. Un concetto simile viene riportato dal gruppo di Watson e collaboratori (2020), i quali sottolineano come l'interpretazione del risultato del test virale per la diagnosi di Covid-19 dipenda, oltre che dall'accuratezza diagnostica del test stesso, anche dalla probabilità o dal rischio stimato di malattia calcolato già prima dell'esecuzione del test. L'articolo, con impostazione prettamente pratica, attraverso alcuni esempi di casi clinici, presenta suggerimenti per i medici riguardo l'interpretazione dei risultati della RT-PCR, al fine soprattutto di evitare il mancato isolamento di soggetti falsi negativi contribuendo alla diffusione dell'infezione. La risposta anticorpale, invece, pur positivizzandosi a partire dal quarto giorno dall'inizio dei sintomi, ha un andamento crescente fino alla seconda e terza settimana dall'inizio di malattia, dopo la quale gli anticorpi di tipo IgM subiscono un decremento fino alla definitiva scomparsa intorno alla settima settimana, mentre le IgG persistono anche oltre.

Preoccupazioni circa il non corretto utilizzo dei test sierologici emergono dall'articolo di Theel e collaboratori (2020) in cui viene sottolineata l'esistenza di numerosi test sierologici disponibili in commercio, e le loro differenze per tecnica analitica, tipologia di anticorpi rilevati, antigeni del virus utilizzati per l'analisi, e matrice biologica su cui viene effettuato il test. Nonostante l'esigenza di ulteriori studi finalizzati alla validazione di tali strumenti di diagnostica sierologica, da questo articolo emergono le possibili e molteplici potenzialità di tali test sia nell'ambito dello screening di soggetti

guariti, come pure in studi epidemiologici di sieroprevalenza, così come saranno di notevole importanza, in futuro, nello screening pre-vaccinazione, per monitorare l'efficacia del vaccino e nella rilevazione della presenza di anticorpi da utilizzare eventualmente nella sperimentazione della terapia plasmatica. Riguardo questo ultimo punto, è proprio in direzione della terapia plasmatica che si stanno muovendo alcuni dei primi tentativi terapeutici contro il Coronavirus, come viene illustrato nell'articolo di Shi e collaboratori (2020) in cui viene riportato l'isolamento da un paziente convalescente di due anticorpi con attività neutralizzante in vitro contro SARS-CoV-2.

Per ulteriori informazioni circa le effettive caratteristiche di accuratezza diagnostica delle metodiche in esame, si segnala un progetto di ricerca istituito da un team multidisciplinare afferente a istituti universitari americani UCSF, UC Berkeley, Chan Zuckerberg Biohub e Innovative Genomics Institute che ha come obiettivo la verifica dell'accuratezza dei saggi diagnostici sierologici disponibili in commercio, in rapporto alla data di esordio dei sintomi. I risultati ottenuti sono resi disponibili all'indirizzo <https://COVIDtestingproject.org/>; il gruppo ha già sottomesso un primo preliminare elaborato comparativo su medRxiv, i cui risultati sono riportati in sintesi nella sezione successiva (Whitman e coll. in press).

Resta poi da stabilire con precisione la giusta condotta da tenere da parte del medico competente quando il test di laboratorio deve essere utilizzato in ambito occupazionale, nel contesto della sorveglianza sanitaria dei lavoratori o per la valutazione del reinserimento al lavoro di soggetti che hanno avuto l'infezione. Infatti, a fronte dei possibili vantaggi dei test sierologici, in particolare di quelli cosiddetti "rapidi", che includono la possibilità di essere effettuati in loco dallo stesso medico competente, con una risposta nel giro di 5-20 minuti e i bassi costi, andrebbero considerati anche i limiti di tali metodiche, sia in termine di accuratezza diagnostica che di mancate conoscenze sul ruolo protettivo degli anticorpi determinati nei confronti dell'infezione.

La Posizione della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML) pubblicata su La Medicina del Lavoro, illustra le principali evidenze scientifiche sui test sierologici estrapolate da studi originali che hanno indagato il ruolo della risposta anticorpale nei confronti del SARS-Covid-19 mettendone in evidenza limiti diagnostici, e di utilizzo. Tale revisione esprime le proprie raccomandazioni sul ruolo che tali test debbano rivestire in ambito occupazionale, alla luce dello stato attuale delle conoscenze, in particolare sul fatto che non dovrebbero essere utilizzati a livello individuale per finalità sia diagnostiche sia prognostiche, soprattutto in fase di riammissione al lavoro, ma limitati ad indagini epidemiologiche, onde evitare, rischi connessi con false sicurezze di immunità e non contagiosità.

Al dettaglio di tali studi si rimanda direttamente alla pubblicazione della SIML, il cui materiale supplementare contiene i principali studi originali che hanno indagato il ruolo della risposta umorale



nei confronti del nuovo virus e a cui è dedicata parte della sezione dedicata agli abstract degli articoli in evidenza.

Tra gli studi presi in considerazione vale la pena di citarne alcuni.

Quello di Guo e collaboratori (2020), che oltre a presentare dati riguardo la cinetica temporale della risposta anticorpale, in particolare quella precoce di tipo IgM, evidenzia come la combinazione delle due tecniche – quella molecolare e quella sierologica con tecnica ELISA, può migliorare la sensibilità diagnostica, superando alcuni limiti intrinseci alla rilevazione del genoma virale, tra cui l'insufficiente quantità di genoma da amplificare presente nel campione raccolto e l'operatore-dipendenza, riducendo quindi i falsi negativi e il conseguente rischio di diffusione dell'infezione. La potenziale rilevanza dell'utilizzo dei test sierologici in alcuni ambiti occupazionali particolarmente a rischio, come quello del comparto sanitario, è messa in evidenza nell'articolo di Zhao e collaboratori (2020) i quali hanno messo a punto un test sierologico basato sulla tecnica ELISA altamente specifico e sensibile, con un'accuratezza diagnostica del 97.3%, che utilizza come antigene la proteina virale S1. Vista la possibilità di trasmissione anche da parte di soggetti asintomatici, sarebbe auspicabile avere a disposizione dei test sierologici rapidi e semplici per individuare tali individui evitando pertanto la diffusione del contagio.

Amanat e collaboratori (2020) riportano come i betacoronavirus SARS-CoV-2 esprimano una glicoproteina di 140 KDa denominata “spike” o “S” che è responsabile del legame con le cellule dell'ospite anche grazie alle interazioni con il recettore dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE di tipo II). La proteina S ha caratteristiche di forte immunogenicità, ovvero è in grado di elicitare una risposta immunologica da parte dell'antigene. Gli Autori riportano come i soggetti infettati da coronavirus possano sviluppare anticorpi neutralizzanti che potrebbero conferire una protezione per un periodo non definito di tempo. Gli Autori descrivono come abbiano generato in vitro due varianti della proteina “S”, una corrispondente alla versione “completa” della proteina e una caratterizzata dalla sola presenza di un dominio denominato RBD (*receptor-binding domain*): entrambe le sequenze sono state ottenute dal sequenziamento del genoma del virus “Wuhan-Hu-1”, conosciuto e reso disponibile in termini di sequenza genomica dal 10 gennaio 2020. Alla fine del lavoro “*not peer-reviewed*” sottolineano come la velocità della metodica utilizzata e la riproducibilità della stessa possano essere punti di forza per l'utilizzo di questa tecnica in prima battuta negli operatori sanitari. Liu e collaboratori (2020) nella parte introduttiva del loro lavoro riportano come i Coronavirus, contengano quattro principali proteine strutturali denominate: *spike* (S), di membrana (M), *envelope* (E) e nucleocapside (N). La proteina S è necessaria per il legame con i recettori cellulari dell'ospite, le proteine E e M sono coinvolte nelle fasi di assemblaggio del virus, mentre la proteina N ha ruolo di confezionamento del genoma virale incapsulato nel virione agendo anche da silenziatore dell'RNA

virale con effetto replicativo per i coronavirus. Viene sottolineato come la proteina N abbia un'elevata immunogenicità e come sia sovra-espressa in corso d'infezione da coronavirus. Nello studio hanno utilizzato la tecnica ELISA saggiata su un frammento ricombinante di SARS-CoV-2 della proteina N, esaminando 238 soggetti confermati COVID-19 o sospetti d'infezione da SARS-CoV-2. Di questi, per 53 soggetti era stata confermata una diagnosi di COVID-19 tramite tampone faringeo (analizzato con RT-PCR), mentre 85 soggetti sono stati definiti come fortemente sospetti in base a criteri clinici. Gli autori concludono come la tecnica RT-PCR eseguita su campione biologico sia più efficace per la diagnosi di COVID-19 nei primi 11 giorni successivi all'insorgenza dei sintomi, per poi diminuire in seguito alla comparsa della risposta anticorpale. Sugeriscono inoltre di utilizzare la tecnica ELISA per la rilevazione degli anticorpi di classe IgM e/o IgG in pazienti che presentano sintomi da più di 10 giorni. Nello studio viene riportato come il 50% dei casi non diagnosticati con RT-PCR ma diagnosticati con criteri clinici abbia presentato concentrazioni rilevabili di IgM e/o IgG, ipotizzando quindi una strategia combinata ELISA e RT-PCR anche nelle prime fasi dell'infezione da SARS-CoV-2.

To e collaboratori (2020) hanno selezionato una coorte di soggetti COVID-19 positivi in due nosocomi di Hong Kong. Sono state eseguite analisi su campioni salivari orofaringei, ematici, urinari, e su campioni mucosali rettali. La carica virale è stata indagata tramite tecnica RT-quantitative PCR. I titoli anticorpali nei confronti di SARS-CoV-2 sono stati analizzati tramite immunotest enzimatico (EIA) nei confronti della nucleoproteina interna (NP) e, dello specifico dominio della nucleoproteina RDB. La coorte selezionata include 30 soggetti arruolati tra il 22 gennaio e il 12 febbraio 2020. È stato osservato come la carica virale abbia raggiunto livelli massimali nella prima settimana successiva all'insorgenza dei sintomi compatibili con COVID-19, (fino 25 gg in 1 soggetto) per poi decrescere; l'età avanzata è stata riferita essere correlata ad una maggiore carica virale. Gli Autori hanno anche descritto l'andamento della carica virale in relazione alla comparsa dei sintomi osservando che questa è apparsa maggiore in prossimità della comparsa degli stessi, questo dato è stato interpretato anche nel contesto della rapida diffusione di SARS-CoV-2. Gli Autori sottolineano come il dosaggio sierologico anticorpale possa essere uno strumento di supporto per la diagnosi di COVID-19 come integrazione della RT-qPCR.

Li e collaboratori (2020) hanno sviluppato e proposto un test sierologico rapido al fine di fornire uno strumento di supporto nell'identificazione su larga scala di soggetti asintomatici con infezione da SARS-CoV-2, dopo aver premesso che RT-PCR e diagnostica per immagini rappresentano i principali strumenti per la diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2. Richiamano però i principali e ben noti limiti della RT-PCR: tempi di processazione e analisi dei campioni, numero dei laboratori in grado di effettuarla, sensibilità del test non ottimale (falsi negativi). Gli Autori hanno sviluppato un

test immunologico rapido con tecnica LFIA (*lateral flow immunoassay*) al fine di rilevare IgM e IgG su sangue in tempi rapidi (15 minuti circa). La metodica utilizza l'antigene ricombinante (MK201027) come dominio di legame del recettore della proteina; “S” per SARS-CoV-2 mediante anticorpi IgG-IgM ottenuti da uomo/animali. Gli Autori stessi nella discussione sottolineano che il test non è utilizzabile per la diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2, ma che può essere utilizzato per identificare infezioni di recente acquisizione. Non sono state condotte stratificazioni per *timing* d'esecuzione dei test rapidi in relazione all'esecuzione dei tamponi e della comparsa del quadro sintomatologico. Non sono state studiate possibili cross-reazioni con altri coronavirus e con i virus influenzali.

Xiao e collaboratori (2020) hanno condotto uno studio per indagare il profilo degli anticorpi specifici per SARS-CoV-2 in una popolazione di 34 soggetti arruolati tra il 1 ° febbraio e il 29 febbraio 2020 con diagnosi di COVID-19. La tecnica utilizzata prevede l'analisi di IgM e IgG anti SARS-CoV-2 mediante test immunologico in chemiluminescenza per IgM e IgG anti SARS-CoV-2 dopo 2, 3, 4, 5, 7 settimane dall'esordio dei sintomi. A 3 settimane dall'insorgenza del quadro clinico, tutti i soggetti sono risultati positivi per IgM e IgG anti SARS-CoV-2, con un valore medio rispettivamente di 322.80 AU (unità di assorbimento) / ml e 112.40 AU / ml (riferimento: <10 AU / ml). Nella quarta settimana (dalla comparsa della sintomatologia COVID-19 *like*), tutti i soggetti erano ancora positivi per IgM e IgG. Le IgM hanno registrato trend decrementale mentre le IgG hanno registrato un trend incrementale, con un valore medio rispettivamente di 147,92 AU/ml e 157,01 AU /ml. Nella quinta settimana dalla comparsa della sintomatologia COVID-19 *like*, tutti i soggetti erano positivi per le IgG, mentre 2 pazienti sui 12 testati (16,7%) hanno ottenuto risultati negativi per le IgM. Il livello di IgM ha continuato a diminuire (78,03 AU /ml) e le IgG hanno continuato a registrare valori maggiori (163,56 AU / ml). Al termine del periodo di osservazione (7 settimane), 2 pazienti sui n=6 testati (33,3%) hanno ottenuto risultati negativi per IgM, mentre tutti i pazienti sono risultati positivi per IgG, con un valore medio rispettivamente di 21,83 AU / ml e 167,16 AU / ml.

Cheng e collaboratori (2020) hanno condotto *una narrative review* con lo scopo di mappare i test diagnostici oggi disponibili per SARS-CoV-2. Gli Autori riportano come i test basati su RT-PCR rappresentino lo standard di riferimento per la diagnostica per SARS-CoV-2. Una diagnostica accurata atta a identificare e isolare i soggetti contagiosi rappresenta nell'attuale contesto l'unico strumento disponibile per ridurre la trasmissione di SARS-CoV-2, anche in considerazione dell'assenza di terapie ben definite e dell'assenza di preparati vaccinali efficaci. Gli Autori riportano come uno degli sforzi che ha contribuito a rallentare la trasmissione dell'infezione in Korea del Sud sia stata l'implementazione di strategie basate sull'esecuzione di test diagnostici molecolari nella popolazione generale. Singapore ha adottato una strategia per l'*infection control* basandosi principalmente sul *contact tracing*. Singapore, Taiwan e Hong Kong hanno utilizzato approcci basati

su test diretti a pazienti con polmoniti e patologie simil-influenzali sia negli ospedali sia nelle strutture di assistenza primaria. Per ognuna di queste strategie di *infection control* l'obiettivo è risultato essere quello di orientare le attività assistenziali in base al risultato che il test utilizzato era in grado di fornire. Nonostante la notevole rapidità con cui sono stati sviluppati e resi disponibili test diagnostici per SARS-CoV-2, gli Autori riportano come gli strumenti attuali soddisfino solo parzialmente le diverse esigenze in ambito assistenziale. Lo sviluppo di test diagnostici deve tener conto dell'*outcome* che si intende indagare (es., il test è finalizzato a rilevare in modo diretto l'infezione tramite la rilevazione del virus stesso o il test ha la finalità di rilevare in modo indiretto l'infezione tramite la rilevazione di anticorpi specifici). Inoltre, l'indicazione ad eseguire determinati test deve considerare anche la capacità di analisi degli stessi (*throughput*), la necessità di disporre di un numero minimo di campioni prima dell'esecuzione test (*batch*), nonché la riproducibilità della tecnica d'analisi. Gli Autori riportano come, ad esempio, i test che rilevano il virus respiratorio sinciziale o gli antigeni del virus dell'influenza stagionale mediante test immunologico siano disponibili da molti anni pur con il limite di possedere bassa sensibilità a fronte di una bassa complessità e rapidità di analisi; analoghe problematiche si riflettono anche nei confronti di SARS-CoV-2 con l'obiettivo prioritario di una corretta interpretazione di questi test indiretti. I test sierologici sono meno complessi dei test molecolari e possono avere indicazioni circa il loro utilizzo in determinate circostanze. Tuttavia, la loro utilità diagnostica per infezioni acute è probabilmente limitata nel periodo di insorgenza dei sintomi, quando il rischio di diffusione e di trasmissione sembrano essere più elevati. Le risposte anticorpali all'infezione richiedono infatti giorni se non settimane per essere rilevabili in modo affidabile. Inoltre, risultati negativi non escluderebbero l'infezione da SARS-CoV-2, in particolare nei casi con recente esposizione/infezione. Un altro aspetto critico riguarda la reattività crociata degli anticorpi nei confronti degli antigeni (o delle proteine specifiche) non SARS-CoV-2, per cui i risultati positivi possono essere dovuti ad esposizioni pregresse ad altri coronavirus. Gli autori riportano come i test sierologici potrebbero avere un loro razionale utilizzo in scenari di pazienti con complicazioni tardive da COVID-19 o quando la RT-PCR possa essere falsamente negativa, in considerazione del fatto che lo *shedding* virale diminuisce nel tempo

La disponibilità di test sierologici accurati in termini diagnostici, in grado di confermare l'immunità /susceptibilità per SARS-CoV-2, risulterà essenziale per la conduzione di studi epidemiologici anche retrospettivi, e per lo sviluppo di preparati vaccinali e, potenzialmente, per la valutazione del rischio negli operatori sanitari. Nella *review* è riportato come i test immunologici siano presenti sul mercato in alcuni Paesi, sebbene la loro accuratezza diagnostica e un loro razionale utilizzo rimangono attualmente ancora non ben definiti.

		Selected Use Case			
		Screening during incubation/asymptomatic phase	Diagnosis of symptomatic disease	Screening for viral shedding in convalescence phase for de-isolation decisions	Epidemiologic surveillance
Assay Type	Laboratory-based RT-PCR or NAAT assay	Unknown/insufficient negative predictive value	Current reference standard	Unknown/insufficient negative predictive value	Passive surveillance Unknown/insufficient negative predictive value for case finding
	POC sample-to-answer NAAT assay	Unknown/insufficient negative predictive value	Likely comparable to reference standard	Unknown/insufficient negative predictive value	Passive surveillance Unknown/insufficient negative predictive value for case finding
	Antigen detection POC*	Unknown/insufficient negative predictive value	Yet to be developed	Likely insufficient negative predictive value	Likely lower sensitivity than NAAT will hamper predictive value with low prevalence
	Serology IgM/IgG detection (POC or laboratory based)*	Likely false-negative in early disease	Likely false-negative in early disease†	Typically do not mirror disease activity	Serosurveys could assess individual and population immunity*

(Cheng e coll. 2020)

*Adeguatezza dei principali tipi test utilizzati o proposti per COVID-19 in 4 casi (fase di incubazione/asintomatica; diagnostica per soggetti sintomatici; fase di convalescenza/interruzione dell'isolamento, sorveglianza epidemiologica).*

Un ulteriore studio condotto da un gruppo di esperti del CDC ha indagato l'accuratezza di differenti test sierologici per SARS-CoV-2. Gli Autori descrivono l'utilizzo di test sierologici per la rilevazione di anticorpi con ELISA nei confronti della proteina N e dei domini della proteina S, tra cui la subunità S1, e il dominio di legame del recettore (RBD) di SARS-CoV-2 (identificati come le maggiormente immunogeni). Le coorti selezionate hanno incluso soggetti COVID-19 (confermati con PCR) e soggetti con infezione da altri coronavirus stagionali e altri patogeni respiratori (confermati con PCR). Tale selezione è stata condotta per studiare la specificità di questi test indiretti per evitare risultati falsi positivi in considerazione del fatto che la maggior parte dei soggetti possiede anticorpi rilevabili nei confronti dei 4 coronavirus umani endemici (229E, HKU1, NL63 e OC43) e in considerazione del fatto che i coronavirus zoonotici (SARS-CoV e MERS-CoV sono betacoronavirus come SARS-CoV-2) possono, potenzialmente, aumentare la cross-reattività. In linea con i precedenti dati della letteratura (studi condotti su MERS-CoV) la subunità S1 è risultata essere l'antigene più specifico per i test sierologici nei confronti di SARS-CoV-2. La specificità di S1 o del suo RBD per la rilevazione di anticorpi SARS-CoV-2 non ha mostrato cross reazioni, ad eccezione dei campioni di siero di pazienti con SARS-CoV. Tuttavia, in considerazione della non circolazione di SARS-CoV dall'anno 2003, gli Autori riportano come sia improbabile che i risultati interpretati come falsi positivi

siano causati dalla cross reazione con anticorpi SARS-CoV. Gli Autori riportano come la sieroconversione IgG sia osservabile nella seconda settimana successiva alla comparsa della malattia clinica. Tuttavia, a causa del numero limitato di dati longitudinali di siero di pazienti COVID-19, è stato complicato valutare con precisione il tempo di sieroconversione. Nei 3 test ELISA testati, gli ELISA RBD e N erano più sensibili dell'ELISA S1 nel rilevare gli anticorpi nei pazienti *mildly infected* e hanno mostrato una maggiore correlazione con i titoli PRNT50. Pertanto, potrebbe essere necessario rilevare anticorpi contro 2 diversi antigeni per confermare i risultati ed evitare risultati falsi negativi negli studi di sorveglianza epidemiologica. Complessivamente, i test sviluppati e validati in questo studio potrebbero essere impiegati per il *contact tracing* dei contatti di casi confermati, studi di siero sorveglianza e studi di valutazione dei vaccini. Poiché i vari studi saranno condotti in differenti laboratori, è fondamentale calibrare e standardizzare i test sviluppati utilizzando riferimenti standard ben definiti come parte della validazione del test diagnostico. Questa standardizzazione non è necessaria solo per ridurre la variabilità inter-test, ma anche per correlare i risultati ottenuti da diversi laboratori che utilizzano vari test. Si riporta come questo aspetto sia cruciale per un migliore confronto e interpretazione dei risultati di diversi studi, per lo sviluppo di preparati vaccinali e per consentire una valutazione puntuale e omogenea dell'immunogenicità e dell'efficacia; anche in ottica di una migliore comprensione di eventuali correlati di protezione. Attualmente, il test sierologico utilizzato dai CDC è sviluppato e validato per studi di sorveglianza epidemiologica su larga scala e i risultati ottenuti dalla ricerca saranno in grado di fornire informazioni utili a orientare strategie di contrasto alla pandemia a tutela della salute pubblica. Il test non è ad oggi sviluppato per identificare soggetti con precedentemente storia di COVID-19.

## **Bibliografia**

Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Version 2. medRxiv [Preprint]. 2020 Apr 16:2020.03.17.20037713.

Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Jun 2;172(11):726-734.

Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 21:ciaa310.

ISS, Istituto Superiore di Sanità. Raccomandazioni ad interim per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone rino/orofaringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 29 maggio 2020. Disponibile al sito internet: [https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+11\\_2020+Rev+++tampone.pdf/e278a476-3635-7a0b-011f-79dfa6b142d1?t=1587129366526](https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+11_2020+Rev+++tampone.pdf/e278a476-3635-7a0b-011f-79dfa6b142d1?t=1587129366526) Ultimo accesso 10 Giugno 2020.

Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020 Feb 27;10.1002/jmv.25727.

Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Plebani M. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Acta Biomed.* 2020 May 11;91(2):137-145.

Liu L, Liu W, Zheng Y, et al. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes Infect.* 2020 May-Jun;22(4-5):206-211.

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* In press. doi:10.7326/M20-1495

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. CIRCOLARE del Ministero della Salute. Italia, 03 aprile 2020. Disponibile online <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73799&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso 17 Giugno 2020.

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS- CoV-2. *JAMA.* 2020 May 6.

Shi, R., Shan, C., Duan, X. et al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. *Nature* (in press). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2381-y>

Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong SJ, Kadkhoda K. The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One? *J Clin Microbiol.* 2020 Apr29: JCM.00797-20.

To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):565-574.

Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ.* 2020;369:m1808. Published 2020 May 12. doi:10.1136/bmj.m1808

Whitman JD, Hiatt J, Mowery CT et al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. *MedRxiv.* 29 April 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856>

World Health Organization. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020.

Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: TheFirst Report. *J Infect.* 2020 Mar 21. pii: S0163-4453(20)30138-9.

Zhao R, Li M, Song H, et al. Early detection of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients as a serologic marker of infection. *Clin Infect Dis.* 2020 May 1:ciaa523.

## Articoli in evidenza

Giuseppe Lippi, Camilla Mattiuzzi, Chiara Bovo, Mario Plebani.

### **Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19).**

**[Diagnostica di laboratorio attuale della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19)].**

Acta Bio Med. 2020 May11;91(2):137-45. DOI: 10.23750/abm.v91i2.9548

Riassunto. La medicina di laboratorio fornisce un contributo insostituibile al percorso diagnostico e alla gestione della maggior parte delle patologie umane. La nuova malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) non fa eccezione a questo paradigma. Sebbene l'emergenza relativamente recente non consenta di trarre conclusioni definitive sulla diagnosi della sindrome respiratoria acuta coronavirus 2 (SARS-CoV-2), alcuni aspetti chiave possono essere considerati. Innanzitutto, sembra ormai chiaro che conviveremo con questo virus per un tempo relativamente lungo, pertanto la nostra attenzione e la nostra risposta contro l'emergenza di nuovi focolai locali deve essere mantenuta ai massimi livelli possibili. La diagnosi eziologica di COVID-19 è, e rimarrà per il prossimo futuro, principalmente basata sull'identificazione diretta dell'RNA virale mediante tecniche di biologia molecolare su materiali biologici prelevati dal tratto respiratorio superiore e inferiore. Ad oggi, la possibilità che altri matrici biologiche, ad esempio sangue, urine, feci, saliva ed espettorato diventino valide alternative non è stato inequivocabilmente definito. Per quanto riguarda i test sierologici, informazioni promettenti possono essere raccolte da indagini preliminari, che dimostrano come la maggioranza dei pazienti COVID-19 sviluppi una risposta immunitaria contro il virus, caratterizzata soprattutto dalla comparsa di IgG e IgA anti-SARS-CoV-2, da 1 a 2 settimane dopo l'inizio della febbre e /o dei sintomi respiratori. L'eventualità che questi anticorpi abbiano una persistente attività neutralizzante nei confronti del virus deve ancora essere chiarita su base individuale e di popolazione generale. La disponibilità di test rapidi per la rilevazione di antigeni virali o anticorpi anti-SARS-CoV-2 rappresenta un'opportunità potenzialmente valida ai fini della sorveglianza epidemiologica, sebbene siano necessarie ulteriori informazioni sull'accuratezza e affidabilità di questi test immunologici portatili.

<https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/9548>



Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica.

**Raccomandazioni ad interim per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone rino/orofaringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 29 maggio 2020.**

Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020 Rev. 2).

Questo documento descrive il tipo di campione e le modalità di campionamento necessari per la diagnosi di malattia respiratoria acuta da COVID-19 e il relativo test diagnostico. Vengono, inoltre, riportati, per i campioni richiesti per i test diagnostici, le regole per l'imballaggio e il trasporto che tengono conto delle istruzioni per la biosicurezza degli operatori. Per la conferma diagnostica di COVID-19 sono necessari test microbiologici mediante l'uso della Real-time PCR. Infine, è allegato un manuale per il campionamento del tampone seguendo le corrette modalità di biosicurezza.

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A.

**Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2.**

**[Interpretazione dei test diagnostici per SARS-CoV-2].**

*JAMA*. Published online 2020 May 06. DOI:10.1001/jama.2020.8259

La pandemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) continua a colpire gran parte del mondo. La conoscenza dei test diagnostici per la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è ancora in evoluzione, e una chiara comprensione della natura dei test e l'interpretazione dei loro risultati è importante. Questo Viewpoint descrive come interpretare 2 tipi di test diagnostici comunemente utilizzati per le infezioni da SARS-CoV-2 – la reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR) e il saggio di immunoassorbimento enzimatico di IgM e IgG (ELISA) e come i risultati possano variare nel tempo.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374370/>

Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong SJ, Kadkhoda K.

### **The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One?**

**[Il ruolo del test anticorpale per SARS-CoV-2: ce n'è uno?]**

J Clin Microbiol. Published online ahead of print, 2020 Apr 29; JCM.00797-20.

DOI: 10.1128/JCM.00797-20

L'emergenza della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha portato con sé un rapido sviluppo di test molecolari e sierologici per l'identificazione delle infezioni da COVID-19. Mentre l'autorizzazione della Food and Drug Administration (FDA) all'uso in fase emergenziale (Emergency Use Authorization, EUA) è richiesta per l'applicazione in ambito clinico dei test molecolari per SARS-CoV-2, la presentazione della richiesta per tale autorizzazione è attualmente un procedimento volontario per i produttori dei test sierologici. Pertanto, l'assenza della supervisione dei test sierologici da parte della FDA appare preoccupante, in considerazione della variabilità dei test sierologici disponibili in commercio, per formato, classe di anticorpi rilevata, antigene bersaglio e tipologia di campione utilizzato. Un'ulteriore complicazione è la mancanza di una chiara comprensione riguardo a come tali test andrebbero utilizzati e cosa indichino o non indichino i risultati finali ottenuti. Il lavoro fornisce una breve sintesi delle prestazioni di una serie di test sierologici riportate in letteratura, cosa è possibile fare e le carenze nella conoscenza sull'immunità nei confronti di SARS-CoV-2, oltre a presentare una serie di scenari in cui i test sierologici potranno svolgere un ruolo nella risposta globale alla pandemia.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350047/>

Guo L, Ren L, Yang S, et al.

**Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).**

**[L'analisi della risposta umorale precoce nella diagnosi della nuova malattia da Coronavirus (COVID-19)].**

Clin Infect Dis. Published online ahead of print, 2020 Mar 21. 2020;ciaa310.  
DOI:10.1093/cid/ciaa310

**Introduzione:** La comparsa della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è una grave minaccia sanitaria. Il metodo attuale di diagnosi implica una tecnica quantitativa basata sulla reazione a catena della polimerasi (qPCR), che identifica gli acidi nucleici virali quando presenti in quantità sufficiente. Tuttavia, si possono ottenere risultati falsi negativi con conseguente fallimento della possibilità di mettere in quarantena il paziente infetto che rappresenta un ostacolo al contenimento della trasmissione virale. Obiettivo dello studio è descrivere la cinetica temporale dei vari anticorpi prodotti contro il nuovo coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) e valutare le potenzialità del test anticorpale nella diagnosi del COVID-19.

**Metodi:** La risposta umorale dell'ospite contro il SARS-CoV-2, in particolare le immunoglobuline A, M, G (IgA, IgM e IgG), nei confronti della proteina ricombinante del nucleocapside virale è stata esaminata utilizzando la tecnica ELISA. Sono stati raccolti 208 campioni di plasma da 82 casi confermati e 58 casi probabili (qPCR negativa, ma con manifestazione clinica tipica). Il valore diagnostico delle IgM è stato valutato in questa coorte.

**Risultati:** La durata mediana del rilevamento degli anticorpi IgM e IgA è stata di 5 giorni (IQR, 3–6), mentre le IgG sono state rilevate 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (IQR, 10–18), con un tasso di positività dell'85,4%, 92,7% e 77,9%, rispettivamente. Nei casi confermati e in quelli probabili, il tasso di positività per le IgM risultava pari al 75,6% e 93,1%, rispettivamente. L'efficienza di rilevazione di IgM mediante ELISA è superiore rispetto a quella della qPCR dopo 5,5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Il tasso di identificazione risultava significativamente aumentato (98,6%) quando il test ELISA per IgM veniva combinato con la PCR rispetto al solo utilizzo di quest'ultimo test (51,9%).

**Conclusioni:** La risposta umorale a SARS-CoV-2 può aiutare nella diagnosi di COVID-19, inclusa l'identificazione dei casi subclinici.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198501/>

Zhao R, Li M, Song H, et al.

**Early detection of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients as a serologic marker of infection.**

**[Rilevazione precoce degli anticorpi SARS-CoV-2 nei pazienti COVID-19 come marker sierologico di infezione].**

Clin Infect Dis. Published online ahead of print, 2020 May 1. 2020;ciaa523.  
DOI:10.1093/cid/ciaa523

**Introduzione:** Migliaia di medici sono stati infettati dal virus SARS-CoV-2 con centinaia di morti riportate. Tale perdita potrebbe essere evitata se esistesse un test sierologico per anticorpi specifici per SARS-CoV-2 per la sorveglianza sierologica dell'infezione in fase precoce di malattia.

**Metodi:** Utilizzando la proteina SARS-CoV-2 S1 espressa dalle cellule CHO come antigene, è stato sviluppato e validato un kit sierologico ELISA COVID-19/SARS-CoV-2 S1 su campioni negativi raccolti prima dell'epidemia o durante l'epidemia, e campioni positivi provenienti da pazienti con diagnosi confermata di infezione da COVID.

**Risultati:** La specificità del kit ELISA è risultata del 97,5%, su un totale di 412 campioni umani normali. La sensibilità era del 97,1% mediante prove su 69 campioni di pazienti COVID-19 ospedalizzati e/o guariti. Il tasso di accuratezza complessivo ha raggiunto il 97,3%. Il test è stato in grado di rilevare l'anticorpo contro il SARS-CoV-2 il primo giorno dopo l'insorgenza della malattia da COVID-19. I livelli medi di anticorpi sono aumentati durante il ricovero e per 2 settimane dopo la dimissione sono stati accertati per due settimane. Gli anticorpi contro il SARS-CoV-2 sono stati rilevati in 28 su 276 membri del personale medico asintomatici e in uno su cinque "contatti stretti" di pazienti COVID-19 negativi al test dell'acido nucleico.

**Conclusione:** Con i test sviluppati in questo studio, è possibile screenare il personale medico, i pazienti ricoverati, persone che sono in transitorio o stretto contatto con i pazienti confermati per identificare i portatori inconsapevoli del virus, proteggere il personale medico ed arrestare l'ulteriore diffusione del virus.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357209/>

Shi, R., Shan, C., Duan, X. et al.

**A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2.**

**[Un anticorpo umano neutralizzante contro il dominio legante il recettore di SARS-CoV-2 ]**

Nature (in press). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2381-y>

Un focolaio della malattia Coronavirus 2019 (COVID-19), causata dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) si è diffuso a livello globale. Sono necessarie contromisure per trattare e prevenire un'ulteriore diffusione del virus. In questo studio, viene riportato l'isolamento di 2 anticorpi monoclonali umani specifici (MAbs) da un paziente convalescente COVID-19. CA1 e CB6 hanno dimostrato una potente attività neutralizzante in vitro contro SARS-CoV-2. Inoltre, la CB6 ha inibito l'infezione da SARS-CoV-2 nelle scimmie rhesus sia a livello profilattico che di trattamento. Ulteriori studi strutturali hanno rivelato che CB6 riconosce un epitopo che si sovrappone ai siti di legame dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) nel dominio legante del recettore SARS-CoV-2 (RBD), interferendo così con le interazioni virus/recettori sia per ostacolo sterico che per la competizione diretta tra i residui di interfaccia. I risultati suggeriscono che CB6 merita un'ulteriore interpretazione clinica.

Amanat, F., Stadlbauer, D., Strohmeier, S. et al.

**A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.**

**[Un test sierologico per rilevare la sieroconversione SARS-CoV-2 nell'uomo].**

Nat Med. Published online ahead of print, 2020 May 12. DOI: 10.1038/s41591-020-0913-5

Viene descritto un test sierologico di immunoassorbimento enzimatico per lo screening e l'identificazione di soggetti con siero-convesione per SARS-CoV-2. Questo test non richiede la manipolazione di virus infettivi, può essere regolato per rilevare diversi tipi di anticorpi nel siero e nel plasma ed ha la possibilità di essere di tipo quantitativo. I test sierologici sono di fondamentale importanza per aiutare a definire la precedente esposizione a SARS-CoV-2 nelle popolazioni, identificare donatori umani altamente reattivi per la terapia plasmatica e studiare la correlazione con il ruolo protettivo.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511441/>

Liu Lei, Wanbing Liu, Yaqiong Zheng et al.

**A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients**

**[Studio preliminare sull'indagine sierologica per il virus SARS-CoV-2 in 238 pazienti ricoverati in ospedale]**

Microbes Infect. 2020 May 18 in press. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.008

Questo studio ha avuto lo scopo di valutare il valore diagnostico dell'analisi sierologica per SARS-CoV-2. Un nuovo test ELISA per gli anticorpi IgM e IgG contro la proteina N del SARS-CoV-2 è stato utilizzato per lo screening dei sieri di 238 pazienti ricoverati tra il 6 febbraio e il 14 febbraio 2020 con SARS-CoV-2 confermato o sospetto. L'RNA del SARS-CoV-2 è stato rilevato su campioni di tampone faringeo mediante RT-PCR. 194 (81,5%) dei sieri sono risultati positivi agli anticorpi (IgM e / o IgG), un tasso significativamente più elevato della percentuale di positività dell'RNA virale (64,3%). Non c'era differenza nel tasso anticorpale tra i pazienti confermati (83,0%, 127/153) e i pazienti sospetti (78,8%, 67/85), i cui test sull'acido nucleico erano negativi. I tassi di anticorpi positivi erano molto bassi nei primi cinque giorni dopo l'insorgenza iniziale dei sintomi e aumentavano rapidamente man mano che la malattia progrediva. Dopo 10 giorni, la positività

anticorpale passava da meno del 50% a oltre l'80%. I tassi positivi di RNA virale si sono mantenuti al di sopra del 60% nei primi 11 giorni dopo l'insorgenza iniziale dei sintomi, quindi sono rapidamente diminuiti. Nel complesso, i pazienti sospettati erano molto probabilmente infettati da SARS-CoV-2. Prima dell'11 giorno dopo l'insorgenza iniziale dei sintomi, il test dell'acido nucleico è la chiave per la conferma dell'infezione virale. La combinazione del test sierologico può migliorare notevolmente l'efficacia diagnostica. Dopo l'undicesimo giorno dall'esordio post-malattia, la diagnosi di infezione virale dovrebbe essere prevalentemente basata sul test sierologico.

To KK, Tsang OT, Leung WS, et al.

**Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.**

**[Profili temporali della carica virale nei campioni di saliva dell'orofaringe posteriore e risposte anticorpali sieriche durante l'infezione da SARS-CoV-2: uno studio di coorte osservazionale]**

Lancet Infect Dis. 2020 May;20(5):565-574. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30196-1

Introduzione: la malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19) provoca epidemia nosocomiali e di comunità. Non sono ancora disponibili dati completi relativi alla carica virale respiratoria e alle risposte anticorpali sieriche di pazienti con sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2). I tamponi nasofaringei e della gola sono generalmente ottenuti per il monitoraggio seriale della carica virale delle infezioni respiratorie, ma la raccolta di questi campioni può causare disagio ai pazienti e mettere a rischio gli operatori sanitari. Lo scopo di questo studio è quello di valutare la carica virale respiratoria seriale di SARS-CoV-2 in campioni di saliva provenienti dall'orofaringe posteriore (fondo della gola) di pazienti con COVID-19 e le risposte anticorpali sieriche.

Metodi: è stato condotto uno studio di coorte in due ospedali di Hong Kong. Sono stati inclusi pazienti con COVID-19 confermato in laboratorio. Sono stati prelevati campioni di sangue, urina, saliva dall'orofaringe posteriore e tamponi rettali. La carica virale seriale è stata accertata mediante RT-PCR quantitativa. I livelli di anticorpi contro la nucleoproteina interna di SARS-CoV-2 (NP) e il dominio di legame del recettore delle proteine spike di superficie (RBD) sono stati misurati mediante EIA. Il sequenziamento dell'intero genoma è stato eseguito per identificare possibili mutazioni che si verificano durante l'infezione.

Risultati: tra il 22 gennaio e il 12 febbraio 2020, 30 pazienti sono stati sottoposti a screening per l'inclusione, di cui 23 sono stati inclusi (età media 62 anni [range 37-75]). La carica virale mediana nella saliva dell'orofaringe posteriore o in altri campioni respiratori alla presentazione era di  $5.2 \log_{10}$  copie per ml (IQR 4.1-7.0). La carica virale salivare era più alta durante la prima settimana dopo l'insorgenza dei sintomi e diminuiva con il tempo ( $-0.15$ , IC al 95%  $-0.19$  a  $-0.11$ ;  $R^2 = 0.71$ ). In un paziente, l'RNA virale è stato rilevato 25 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. L'età più anziana era correlata con una maggiore carica virale (Spearman's  $\rho = 0.48$ , IC al 95%  $0.074$ - $0.75$ ;  $p = 0.020$ ). Per 16 pazienti con campioni di siero disponibili per 14 giorni o per un periodo più lungo dall'insorgenza dei sintomi, i tassi di sieropositività sono stati del 94% per IgG anti-NP ( $n = 15$ ), 88% per IgM anti-NP ( $n = 14$ ), 100% per anti-IgG RBD ( $n = 16$ ) e 94% per IgM anti-RBD ( $n = 15$ ). I livelli di IgG anti-SARS-CoV-2-NP o anti-SARS-CoV-2-RBD correlavano al titolo di neutralizzazione del virus ( $R^2 > 0.9$ ). Non sono state rilevate mutazioni del genoma su campioni seriali.

Interpretazione: I campioni di saliva dell'orofaringe posteriore rappresentano un campione non invasivo più accettabile per i pazienti e gli operatori sanitari. I pazienti con COVID-19 presentavano una più alta carica virale all'esordio dell'infezione, il che potrebbe spiegare la rapida diffusione di questa epidemia. Questa scoperta sottolinea l'importanza del rigoroso controllo delle infezioni e dell'uso precoce di potenti agenti antivirali, da soli o in combinazione, per individui ad alto rischio. Il test sierologico può integrare la reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa quantitativa (RT-qPCR) per la diagnosi.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213337/>



Li, Z, Yi, Y, Luo, X, et al.

**Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis.**

**[Sviluppo e applicazione clinica di un test anticorpale rapido combinato IgM-IgG per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2]**

J Med Virol. 2020; 1– 7. DOI: 10.1002/jmv.25727

L'epidemia della nuova malattia da coronavirus (COVID-19) si è diffusa rapidamente in tutta la Cina e in oltre 20 altri paesi. Sebbene il test dell'acido nucleico virale (sindrome respiratoria acuta grave coronavirus [SARS-Cov-2]) con reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (PCR) sia diventato il metodo standard per la diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2, i kit per questa tipologia di test hanno molti limiti. Inoltre, sono stati segnalati alti tassi di falsi negativi. Pertanto vi è l'esigenza di avere velocemente a disposizione un test accurato e rapido per identificare rapidamente un gran numero di pazienti infetti e portatori asintomatici per prevenire la trasmissione del virus e assicurare un trattamento tempestivo dei pazienti. È stato sviluppato un test immunoenzimatico a flusso laterale, rapido e semplice in grado di rilevare contemporaneamente gli anticorpi IgM e IgG contro il virus SARS-CoV-2 nel sangue umano entro 15 minuti potendo identificare i pazienti in diverse fasi dell'infezione. Con questo test, sono stati condotti studi clinici per convalidarne l'efficacia. La sensibilità di rilevazione e la specificità di questo test sono state misurate utilizzando campioni di sangue prelevati da 397 pazienti COVID-19 con diagnosi confermata con PCR e 128 pazienti negativi in otto diversi contesti clinici. La sensibilità complessiva del test è stata dell'88,66% e la specificità del 90,63%. Inoltre, sono stati valutati i risultati della diagnosi ottenuti da diversi tipi di campioni di sangue venoso e ottenuto dalla puntura del polpastrello. I risultati hanno indicato una grande coerenza di rilevazione tra i campioni di sangue ottenuti dalla puntura del polpastrello, siero e plasma proveniente da sangue venoso. Il test combinato IgM-IgG ha una migliore utilità e sensibilità rispetto a un singolo test IgM o IgG. Può essere utilizzato per lo screening rapido di portatori di SARS-CoV-2, sintomatici o asintomatici, in ospedali, cliniche e laboratori.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25727>

Xiao AT, Gao C, Zhang S.

**Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report**

**[Profilo di anticorpi specifici contro SARS-CoV-2: il primo rapporto]**

*J Infect.* Published online ahead of print, 2020 Mar 21;S0163-4453(20)30138-9.  
DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.012

Punti salienti

- Il profilo di anticorpi specifici contro il virus nel sangue può aiutare la diagnosi e riflettere il decorso della malattia.
- Lo studio preliminare ha esplorato il profilo dinamico di IgM e IgG.
- Le IgM sieriche verso SARS-COV-2 durano più di un mese indicando la replicazione prolungata del virus nei pazienti infetti.

Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al.

**Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review.**

**[Test diagnostici per Coronavirus 2 correlato alla sindrome respiratoria acuta grave: una revisione narrativa]**

*Ann Intern Med.* 2020 Jun 2;172(11):726-734. DOI:10.7326/M20-1301

I test diagnostici per identificare le persone infette da coronavirus 2 correlato alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) sono fondamentali per controllare la pandemia globale di COVID-19 iniziata alla fine del 2019. In alcuni paesi, l'uso di test diagnostici su larga scala è stato una pietra miliare di successo delle strategie di contenimento. Al contrario, gli Stati Uniti, ostacolati da una limitata possibilità di praticare i test, hanno dato la priorità all'analisi di specifici gruppi di persone. I saggi basati sulla reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (RT-PCR) condotti in laboratorio su campioni respiratori sono lo standard di riferimento per la diagnostica COVID-19. Tuttavia, stanno rapidamente emergendo le tecnologie "point-of-care" e i test immunologici sierologici. Sebbene esistano strumenti eccellenti per la diagnosi di pazienti sintomatici in laboratori ben attrezzati, permangono importanti lacune nello screening delle persone asintomatiche nella fase di incubazione, nonché nella determinazione accurata della diffusione del virus durante la convalescenza che possano guidare l'eventuale termine dell'isolamento. Molti paesi

ricchi hanno incontrato difficoltà nella consegna dei test e nella raccolta dei campioni con conseguente mancato aumento della disponibilità dei test. Queste sfide possono essere ancora maggiori in contesti con poche risorse. Le urgenti esigenze cliniche e di salute pubblica guidano attualmente uno sforzo globale senza precedenti per aumentare la diffusione dei test per l'infezione da SARS-CoV-2. In questa revisione gli autori riesaminano gli attuali test per SARS-CoV-2, evidenziano lacune nella capacità diagnostica attuale e propongono potenziali soluzioni.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282894/>

Whitman JD, Hiatt J, Mowery CT et al.

## **Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays**

### **[Valutazione della performance di saggi sierologici per SARS-CoV-2]**

MedRxiv. 29 April 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856>

#### **ABSTRACT**

**Background:** I test sierologici sono strumenti cruciali per la valutazione dell'esposizione, dell'infezione e della immunità potenziale per SARS-CoV-2. Il loro uso e l'appropriata interpretazione richiedono dati accurati sulle performance dei saggi.

**Metodo:** è stata condotta una valutazione di 10 test di flusso laterale (LFA) e due ELISA per rilevare anticorpi anti-SARS-CoV-2. Il set di campioni comprendeva 130 campioni di plasma o siero da 80 pazienti sintomatici positivi a RT-PCR per SARS-CoV-2; 108 controlli negativi da prelievi pre-COVID-19; e 52 campioni recenti di soggetti sottoposti a test per infezioni respiratorie virali ma a cui non è stata diagnosticata Malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19). I campioni sono stati processati in cieco e i risultati di LFA sono stati interpretati da due lettori indipendenti, utilizzando un sistema di punteggio di intensità standardizzato.

**Risultati:** Tra i campioni positivi a RT-PCR per SARS-CoV-2, la percentuale di sieropositività aumenta con l'intervallo di tempo, raggiungendo un picco dell'81,8-100,0% nei campioni prelevati > 20 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.

La specificità del test variava dall'84,3 al 100,0% nei campioni pre-COVID-19. La specificità era maggiore quando le bande LFA deboli erano considerate negative, ma questo diminuiva la sensibilità. Il rilevamento di IgM è risultato più variabile rispetto a IgG, e il rilevamento era più elevato quando i risultati di IgM e IgG erano combinati. La concordanza tra ELISA e LFA variava dal 75,8 al 94,8%. Non è stata osservata nessuna cross-reattività rilevante.

**Conclusione:** La valutazione ha mostrato performance eterogenee per i vari saggi. L'addestramento dei lettori è fondamentale per prestazioni affidabili per LFA e può essere personalizzato per gli obiettivi del sondaggio. L'uso informato della sierologia richiederà valutazioni che coprano l'intero spettro di infezioni da SARS-CoV-2, dall'infezione asintomatica e lieve, a malattia grave, e successiva convalescenza. Studi ben progettati per chiarire i meccanismi e i correlati sierologici di immuno-protezione saranno cruciali per guidare in maniera razionale le decisioni cliniche e di sanità pubblica.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511497/>

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J.

## **Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure**

**[Variazione nel tasso di falsi-negativi dei test per SARS-CoV-2 basati su RT-PCR per il tempo trascorso dall'esposizione]**

*Ann Intern Med.* 2020; M20-1495. [published online ahead of print, 2020 May 13].

doi:10.7326/M20-1495

Introduzione: I test per SARS-CoV-2 basati sulla reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (RT-PCR) vengono utilizzati per "escludere" l'infezione tra le persone ad alto rischio, come i pazienti esposti e gli operatori sanitari. È fondamentale comprendere in che modo il valore predittivo del test varia nel tempo dall'esposizione e dall'esordio dei sintomi per evitare di essere falsamente rassicurati da risultati negativi del test.

Obiettivo: stimare il tasso di falsi negativi per giorno dall'infezione.

Disegno: revisione della letteratura e analisi aggregata.

Setting: 7 studi precedentemente pubblicati che forniscono dati sulle prestazioni di RT-PCR per tempo dall'esordio dei sintomi o esposizione a SARS-CoV-2 utilizzando campioni del tratto respiratorio superiore (n = 1330).

Pazienti: pazienti ricoverati e ambulatoriali con infezione da SARS-CoV-2.

Misure: è stato adattato un modello gerarchico bayesiano per stimare il tasso di falsi negativi per giorno post-esposizione e insorgenza dei sintomi.

Risultati: nei 4 giorni di infezione prima della tipica insorgenza dei sintomi (giorno 5), la probabilità di un risultato falso negativo in una persona infetta diminuisce dal 100% (IC al 95%, dal 100% al 100%) al giorno 1 al 67% (IC, dal 27% al 94%) il giorno 4. Nel giorno di insorgenza dei sintomi, il tasso mediano di falsi negativi era del 38% (IC, dal 18% al 65%). Questo è diminuito al 20% (IC, dal 12% al 30%) l'8° giorno (3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi), riprendendo ad aumentare, dal 21% (IC, dal 13% al 31%) al giorno 9 al 66% (IC, Dal 54% al 77%) il giorno 21.

Limitazione: stime imprecise dovute all'eterogeneità nella progettazione di studi su cui si sono basati i risultati.

Conclusione: prestare attenzione nell'interpretazione dei test RT-PCR per l'infezione da SARS-CoV-2, in particolare all'inizio del decorso dell'infezione, quando si utilizzano questi risultati come base per la rimozione delle precauzioni intese a prevenire successive trasmissioni. Se il sospetto clinico è elevato, l'infezione non deve essere esclusa sulla base della sola RT-PCR e la situazione clinica ed epidemiologica deve essere attentamente valutata.

Watson J, Whiting PF, Brush JE.

### **Interpreting a covid-19 test result.**

#### **[Interpretare un risultato di test per covid-19]**

BMJ. 2020;369:m1808. Published 2020 May 12. doi:10.1136/bmj.m1808

Nessun test fornisce un risultato accurato al 100%; i test devono essere valutati per determinare la loro sensibilità e specificità, idealmente confrontati con un "gold standard". La mancanza di un chiaro "gold-standard" per i test COVID-19 rende la valutazione dell'accuratezza del test impegnativa. Una revisione sistematica sull'accuratezza dei test COVID-19 ha riportato tassi di falsi negativi compresi tra il 2% e il 29% (pari a sensibilità del 71-98%), sulla base di test RT-PCR negativi risultati successivamente positivi su ripetizione dell'esame. L'utilizzo della ripetizione dei test RT-PCR come gold standard probabilmente sottostima il tasso reale di falsi negativi, poiché non tutti i pazienti negli studi inclusi hanno ricevuto test ripetuti e quelli con diagnosi clinica di COVID-19 non sono stati considerati come casi COVID-19 effettivi. L'accuratezza di tamponi di RNA virale nella pratica clinica varia a seconda del sito e della qualità del campionamento. In uno studio, la sensibilità della RT-PCR in 205 pazienti variava, al 93% per lavaggio bronco-alveolare, 72% per espettorato, 63% per tamponi nasali, e solo il 32% per i tamponi alla gola. La precisione può anche variare a seconda dello stadio della malattia e del grado di moltiplicazione o eliminazione virale. Sensibilità più elevate sono riportate in base a quali bersagli genici vengono utilizzati e se più target genetici sono usati in combinazione.

Mentre i test positivi per COVID-19 sono clinicamente utili, i negativi devono essere interpretati con cautela, tenendo conto della probabilità pre-test di malattia. Questo ha importanti implicazioni per i clinici che interpretano i test e i policy makers che progettano algoritmi diagnostici per COVID-19. I falsi negativi comportano rischi sostanziali; i pazienti possono essere trasferiti in reparti non-COVID-19 portando alla diffusione dell'infezione intra-ospedaliera, gli assistenti sanitari potrebbero diffondere l'infezione a persone vulnerabili in carico e gli operatori sanitari rischiano di diffondere il COVID-19 a più individui vulnerabili.

I pazienti con un singolo test negativo ma con sintomi fortemente suggestivi di COVID-19 dovrebbero essere indirizzati ad autoisolarsi in conformità con le indicazioni per i casi sospetti COVID-19.

## Valutazione del rischio

### Inquadramento

La rapida diffusione del contagio da SARS-CoV-2 su scala mondiale ha reso necessaria l'adozione di una serie di azioni mirate alla valutazione e gestione del rischio biologico finalizzate non solo alla tutela della salute pubblica, ma anche alla tutela della salute e della sicurezza sul lavoro. Il D. Lgs 81/2008 norma, al titolo X, la valutazione del rischio biologico, includendo nel campo di applicazione tutte le attività lavorative nelle quali vi è rischio di esposizione ad agenti biologici; dove per "agente biologico" si intende "un qualsiasi microrganismo anche se geneticamente modificato, coltura cellulare ed endoparassita umano che potrebbe provocare infezioni, allergie o intossicazioni" (artt. 266-267).

Secondo quanto riportato dalla Direttiva 739/2020 della Comunità Europea pubblicata il 3 giugno 2020 (Direttiva EU 2020/2739), il SARS-CoV-2 può causare gravi malattie umane nella popolazione infetta, presentando un serio rischio in particolare per i lavoratori anziani e quelli con una patologia sottostante o una malattia cronica. Attualmente non sono disponibili vaccini o cure efficaci, ma si stanno compiendo sforzi significativi al riguardo. Pertanto, tenuto conto delle prove scientifiche più recenti e dei dati clinici disponibili, la Direttiva classifica il SARS-CoV-2 come patogeno per l'uomo nel gruppo di rischio 3, ovvero, come un agente biologico che *"può causare malattie gravi in soggetti umani e costituisce un serio rischio per i lavoratori, può propagarsi nella comunità, ma di norma sono disponibili efficaci misure profilattiche o terapeutiche"* (art. 268, D. Lgs 81/2008).

Il datore di lavoro, nella valutazione del rischio biologico (art. 271, D. Lgs. 81/2008), deve tenere in considerazione tutte le informazioni disponibili relative alle caratteristiche dell'agente biologico e delle modalità lavorative, ed in particolare: la classificazione degli agenti biologici; le malattie che possono essere contratte; i potenziali effetti allergici e tossici; la conoscenza di una patologia della quale è affetto un lavoratore, che è da porre in correlazione diretta all'attività lavorativa svolta; eventuali ulteriori situazioni rese note dall'autorità sanitaria competente che possono influire sul rischio; il sinergismo dei diversi gruppi di agenti biologici utilizzati.

L'esposizione al rischio da Sars-CoV2 in ambito occupazionale, include attività lavorative per le quali si configura un rischio biologico generico, non connesso al tipo di attività svolta, e le attività per cui l'esposizione al Sars-CoV2 è specifica. Nel primo caso, la valutazione del rischio biologico configurerebbe un'integrazione alla valutazione dei rischi già effettuata in azienda e le disposizioni di prevenzione e protezione da attuare dovrebbero essere quelle stabilite per il contenimento della diffusione del virus nella popolazione generale. Per le aziende nelle quali esiste a priori un rischio biologico di tipo professionale, per uso deliberato di agenti biologici o per il rischio biologico

connaturato alla tipologia dell'attività svolta, la valutazione del rischio biologico, già prevista in azienda, dovrà essere aggiornata e si dovrà prevedere anche la verifica dell'efficacia delle misure di prevenzione e protezione adottate per il controllo dell'esposizione e della trasmissione del SARS-CoV-2 da parte del Datore di Lavoro.

In uno scenario così ampio e complesso è importante definire delle strategie condivise che guidino il processo di valutazione del rischio. Un primo tentativo è stato proposto dall'INAIL nel "Documento Tecnico sulla possibile rimodulazione delle misure di contenimento del contagio da SARS-CoV-2 nei luoghi di lavoro e strategie di prevenzione" (INAIL, 2020). In tale documento viene indicato come il rischio da contagio da SARS-CoV-2 in occasione di lavoro può essere classificato secondo tre variabili:

- Esposizione: la probabilità di venire in contatto con fonti di contagio nello svolgimento delle specifiche attività lavorative;
- Prossimità: le caratteristiche intrinseche di svolgimento del lavoro che non permettono un sufficiente distanziamento sociale per parte del tempo di lavoro o per la quasi totalità;
- Aggregazione: la tipologia di lavoro che prevede il contatto con altri soggetti oltre ai lavoratori dell'azienda.

In base ai risultati si possono stabilire dei livelli di rischio e di conseguenza predisporre e adottare una serie di misure atte a prevenire/mitigare, per quanto possibile, il rischio di contagio per i lavoratori. Tali misure includono, secondo quanto indicato nel Titolo X del D. Lgs. 81/2008: misure tecniche, organizzative e procedurali (art. 272); misure igieniche (art. 273); informazione e formazione del lavoratore (art. 278). Tra gli interventi atti a contenere il rischio per quanto riguarda l'organizzazione del lavoro è necessaria una corretta rimodulazione degli spazi di lavoro e delle postazioni di lavoro nell'ottica del distanziamento sociale dei lavoratori, oltre che una riorganizzazione dell'orario di lavoro e dell'articolazione dei turni. Tra gli interventi organizzativi che riguardano gli spazi comuni, comprese la mensa aziendale, punti di ristoro, spogliatoi e servizi igienici, sarà importante definire adeguate turnazioni per la fruizione di tali spazi, limitare il numero di accessi, ridurre i tempi di permanenza, oltre a mantenere un adeguato distanziamento sociale. Va garantita in ogni caso la pulizia giornaliera dei locali, degli ambienti e delle postazioni di lavoro e delle aree comuni. Tra le misure di prevenzione e protezione, un ruolo di rilievo è rappresentato dall'informazione e formazione dei lavoratori al fine di aumentare la consapevolezza del rischio e delle complesse misure da adottare. Ciascun lavoratore, infatti, dovrà applicare le misure di prevenzione raccomandate al fine di limitare la diffusione dell'infezione, tra cui la corretta igiene delle mani e respiratoria. La valutazione dei rischi nelle singole realtà aziendali rappresenta lo



strumento adeguato per la determinazione di specifici dispositivi di protezione individuale anche in relazione al complesso dei rischi per la salute e sicurezza dei lavoratori.

Tra i differenti settori lavorativi, il settore sanitario, è una di quelle realtà in cui è importante che venga effettuata una adeguata valutazione del rischio biologico per la tutela degli operatori, degli ospiti e degli eventuali visitatori (WHO, 2020). In ambito sanitario, le misure per la valutazione del rischio, la prevenzione e il controllo dell'infezione, rivestono un'importanza fondamentale nella tutela del funzionamento dei servizi sanitari e nel limitare che possibili epidemie ad insorgenza nosocomiale possano fungere da amplificatori di epidemie locali che colpiscono prevalentemente popolazioni vulnerabili (ECDC, 2020). Pertanto, le peculiarità di tale ambito occupazionale, richiedono, nel processo di valutazione del rischio biologico, l'accurata analisi di una serie di ulteriori aspetti correlati all'area in cui opera il presidio ospedaliero, alla struttura e al singolo operatore.

A livello di area, sarà compito del datore di lavoro definire lo “scenario espositivo” di appartenenza dell'azienda in relazione ai dati epidemiologici disponibili. A livello di struttura, andranno considerati contesti lavorativi differenti: quelli in cui vengono concentrati pazienti con Covid-19, aree di degenza senza pazienti Covid-19, aree di triage, ambulatori, laboratori, ambulanze o mezzi di trasporto, aree amministrative. Attenzione andrà posta anche a tutti quei contesti in cui si svolgano procedure a rischio, per la possibilità di generare aerosol, o che abbiano una elevata intensità assistenziale o una possibile, prolungata esposizione al rischio di infezione Covid-19.

A livello di singolo operatore è importante considerare la mansione specifica svolta, (personale medico, infermieristico, di laboratorio, amministrativo, addetto alle pulizie), la probabilità di contatto con malati potenzialmente contagiosi e le condizioni personali dell'operatore (stato immunologico, gravidanza, fattori di rischio o appartenenza a gruppi a rischio, eventuali comorbilità).

Nell'ottica di un approccio partecipato ed integrato alla valutazione e gestione del rischio biologico nell'attuale situazione di emergenza pandemica, è essenziale il coinvolgimento di tutte le figure della prevenzione aziendale: datore di lavoro, medico competente, responsabile del servizio di prevenzione e protezione, rappresentante dei lavoratori per la sicurezza, oltre alla partecipazione attiva e consapevole dei lavoratori.

## **Bibliografia**

DIRETTIVA (UE) 2020/739 DELLA COMMISSIONE del 3 giugno 2020 che modifica l'allegato III della direttiva 2000/54/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'inserimento del SARS-CoV-2 nell'elenco degli agenti biologici di cui è noto che possono causare malattie infettive nell'uomo e che modifica la direttiva (UE) 2019/1833 della Commissione

European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings - first update. Disponibile online <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-infection-prevention-and-control-healthcare-settings-march-2020.pdf>. Ultimo accesso 17 giugno 2020

INAIL. Documento tecnico sulla possibile rimodulazione delle misure di contenimento del contagio da SARS-CoV-2 nei luoghi di lavoro e strategie di prevenzione. Disponibile online <https://www.inail.it/cs/internet/docs/alg-pubbl-rimodulazione-contenimento-covid19-sicurezza-lavoro.pdf>. Ultimo accesso 17 giugno 2020

Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da Sars-Cov-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da covid-19) nell'attuale scenario emergenziale Sars-Cov-2 . Rapporto ISS Covid-19, 28 Marzo 2020. Disponibile online [https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID+2\\_+Protezioni\\_REV.V6.pdf/740f7d89-6a28-0ca1-8f76-368ade332dae?t=1585569978473](https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID+2_+Protezioni_REV.V6.pdf/740f7d89-6a28-0ca1-8f76-368ade332dae?t=1585569978473). Ultimo accesso 17 Giugno 2020.

World Health Organization. The COVID-19 Risk Communication Package For Healthcare Facilities. World Health Organization, 10 Marzo 2020. Disponibile online <https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/14482/COVID-19-022020.pdf>.

---

## **Vulnerabilità, suscettibilità e comorbidità**

### **Inquadramento**

I dati epidemiologici e relativi alle manifestazioni cliniche dei pazienti con COVID-19 sono in continua evoluzione. I risultati fino ad ora raccolti suggeriscono la presenza di condizioni di particolare suscettibilità, per i quali il tasso di mortalità e morbilità risulta aumentato e che impongono una particolare attenzione alla gestione dei soggetti ipersuscettibili. La letteratura finora disponibile è concorde nel riportare tra le categorie a rischio i pazienti anziani e coloro che soffrono di patologie croniche. Uno studio cinese ha analizzato retrospettivamente i dati clinici e demografici di 191 pazienti ricoverati presso gli ospedali di Jinyintan e di Wuhan in Cina per polmonite da COVID-19 allo scopo di indagare i fattori di rischio correlati alla mortalità. Pur essendo uno dei primi studi pubblicati sull'argomento viene già delineato come tra le morbilità che determinano un tasso di mortalità ospedaliera più elevato vi siano le patologie cardiovascolari e il diabete. Gli autori indicano, inoltre, tra i possibili fattori associati ad una prognosi infausta anche l'età avanzata (media pazienti defunti: 69 aa vs media pazienti sopravvissuti: 52 aa) (Zhou e coll. 2020). L'identificazione di gruppi di soggetti con rischio potenzialmente più alto è essenziale per prendere decisioni relative alla gestione dei pazienti. E' evidente che considerata la recente emergenza dell'infezione da SARS-CoV-2 i dati riportati in letteratura possano essere soggetti a modifiche ed aggiornamenti. Nel tentativo di contribuire ad una più approfondita comprensione della relazione tra COVID-19 e comorbidità una metanalisi dell'Aprile 2020 ha raccolto i dati relativi a un totale di 1558 pazienti arruolati in 6 studi e ha indicato alcune patologie che sono risultate essere fattori di rischio indipendenti nei pazienti affetti. Tra queste sono incluse: l'ipertensione arteriosa, le malattie cardio- e cerebrovascolari, il diabete, e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (Wang e coll. 2020). Le potenziali implicazioni cardiologiche dell'infezione da coronavirus suggerite fin dall'esordio della pandemia si sono dimostrate tutt'altro che marginali. La pratica clinica ha mostrato come i pazienti con pregressa storia di patologia cardiovascolare, (ipertensione arteriosa, coronaropatia, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale) presentino maggiore suscettibilità all'infezione, decorso clinico più severo con aumentato rischio di complicanze tromboemboliche, distress respiratorio, shock settico ed esito infausto più frequente rispetto ai pazienti non cardiopatici (mortalità: 36% vs. 15%) (Inciardi e coll. 2020). In merito all'interazione tra COVID 19 e patologie cardiovascolari Driggin e collaboratori (2020) hanno pubblicato una revisione sull'argomento. Gli autori non si limitano a riportare come le patologie cardiovascolari agiscano da fattore di rischio e rappresentino complicanze dirette e indirette (iatrogene e non) dell'infezione da SARS-COV-2, ma valutano anche la necessità di garantire la

sicurezza del personale sanitario coinvolto nell'assistenza, in considerazione del fatto che alcune manovre cardiologiche prevedono la formazione di aerosol (es. ecocardiografia transesofagea) o comunque un contatto diretto con il paziente come nel caso della rianimazione cardiopolmonare (Driggin e coll. 2020). Riguardo la relazione tra diabete e infezione da COVID-19, una revisione in fase di stampa ha tentato di fornire una sintesi delle conoscenze attuali, interrogandosi sui possibili meccanismi fisiopatologici sottesi a tale relazione, come la presenza di fenomeni di instabilità metabolica con condizioni di iper e ipoglicemia, il deficit della risposta immunitaria affidata ai linfociti T e il danno micro e macrovascolare che la malattia causa in vari distretti. Un'ottimale gestione del paziente diabetico non può prescindere dal mantenimento di un buon controllo glicemico considerando anche le possibili interazioni con il trattamento anti SARS-CoV-2, come nel caso dell'idrossiclorochina il cui effetto ipoglicemizzante deve essere attentamente considerato (Hussain e coll. 2020).

Risultati interessanti emergono da un ampio studio di coorte retrospettivo condotto su 7.337 pazienti con COVID-19 di cui 952 già affetti da Diabete Mellito di tipo 2 (Zhu e coll. 2020). Gli autori confermano come il tasso di mortalità dei pazienti diabetici sia significativamente più elevato rispetto ai pazienti non affetti (7.8% vs 2.7%,  $p < 0.001$ ) ma approfondiscono anche l'importanza che riveste il compenso glicemico nel garantire una prognosi più favorevole rispetto ai soggetti con diabete scompensato. I pazienti COVID-19 con glicemia controllata presentano una ridotta incidenza di linfopenia (30.5% vs 49.9%) e ridotto tasso di incremento di neutrofili (10.7% vs 19.4%), proteina C reattiva (47.5% vs 59.5%) e calcitonina (24.2% vs 35.0%) rispetto alla popolazione dei diabetici scompensati COVID-19. Di conseguenza, un buon compenso glicemico, accompagnandosi ad un miglior profilo ematochimico e ad una riduzione delle maggiori complicanze riscontrate nei pazienti con COVID-19 si traduce in un miglioramento della prognosi e in una ridotta mortalità ospedaliera (1.1% vs 11.0%) (Zhu e coll. 2020). Per quanto riguarda il cancro come condizione di suscettibilità, dalla letteratura scientifica precedente alla pandemia, emerge come i pazienti oncologici presentino un più elevato rischio di mortalità per complicanze legate ad infezioni, a causa della compromissione del sistema immunitario indotta dalla patologia e dai trattamenti chemio- e radio-terapici che questa può richiedere. L'attuale pandemia impone certamente una particolare attenzione per questa popolazione vulnerabile, che potrebbe avere un aumentato rischio di contrarre l'infezione e di avere una prognosi peggiore rispetto a quella della popolazione generale. E' ragionevole pensare che la popolazione oncologica, tra cui soggetti con linfoma, leucemia e mielodisplasia, trapiantati di recente o in trattamento chemio-radioterapico, possa presentare un elevato rischio di complicanze in seguito all'infezione da coronavirus. La linfopenia da trattamento chemioterapico dovrebbe essere sempre tenuta in stretta considerazione, considerando come tale riscontro laboratoristico sia frequente

(82.3%) nei soggetti affetti da COVID-19 (Patel e coll. 2020). Uno studio multicentrico ha analizzato una popolazione di 105 pazienti oncologici confrontandola con una popolazione di 536 pazienti non oncologici entrambe con diagnosi confermata di COVID-19. I risultati di questo studio suggeriscono come i pazienti oncologici (tumori ematologici, polmonari, gastroenterici) infettati da SARS-CoV-2 tendono ad avere una patologia con decorso più severo quando confrontati con la popolazione non oncologica. Una maggiore suscettibilità alle infezioni potrebbe essere causata da comorbidità, condizioni cliniche scadute, e stato di immunosoppressione legato sia al tumore che al trattamento chemio/radioterapico. In particolare lo studio analizza la presenza di outcomes sfavorevoli rapportati ad alcuni tipi di neoplasie specifiche identificando i tumori ematologici (leucemie, linfomi e mielomi) come quelli a maggior rischio di mortalità ( 3 su 9 pazienti, 33.33%), di ricoveri in terapia intensiva (4 su 9 pazienti, 44.44%), di decorso severo (6 su 9 pazienti, 66.67%) e di necessità di ventilazione meccanica invasiva (2 su 9, 22.22%), seguiti dai pazienti affetti da tumori polmonari e da coloro che hanno tumori metastatici al IV stadio (Dai e coll. 2020). La rapida diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 ha imposto la necessità di prendere decisioni rapide ed efficienti sulla gestione dei pazienti e sul contenimento dell'epidemia. I dati di letteratura mostrano che le strategie d'azione non possono prescindere da una conoscenza dei fattori di rischio e delle popolazioni suscettibili sulle quali concentrare una mirata azione preventiva.

## **Bibliografia**

Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783-791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422

Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031

Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142

Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1821-1829. doi:10.1093/eurheartj/ehaa388

Patel R, Park J, Shah A, Saif MW. COVID-19 and Cancer Patients. *Cancer Med J.* 2020;3(1):40-48.  
Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6049-6057. doi:10.18632/aging.103000

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-1077.e3. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.021

## Articoli in evidenza

Zhou F, Yu T, Du R, et al

### **Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study**

**[Decorso clinico e fattori di rischio associati a mortalità in pazienti adulti con COVID-19 a Wuhan, Cina: uno studio di coorte retrospettivo]**

Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Background: Dal dicembre 2019, la città di Wuhan, in Cina, sta vivendo un'epidemia di malattia da coronavirus-2019 (Covid-19), causata dalla grave sindrome respiratoria acuta da Coronavirus 2 (SRAS-Cov-2). Sono state riportate le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti con COVID-19, ma i fattori rischio per la mortalità e il dettagliato decorso clinico della malattia, inclusa la contagiosità del virus, non sono state ancora ben descritti.

Metodi: In questo studio di coorte retrospettivo e multicentrico, sono stati inclusi tutti i pazienti adulti (di età  $\geq 18$  anni) che erano stati dimessi o erano morti fino al 31 gennaio 2020 con diagnosi di COVID-19 accertata dall'ospedale Jinyintan e dall'ospedale per patologie polmonari di Wuhan, in Cina. Dalle cartelle cliniche elettroniche sono stati estratti dati demografici e clinici, trattamenti effettuati e risultati di laboratorio, inclusi i campioni per il rilevamento dell'RNA virale, ed è stato effettuato un confronto tra sopravvissuti e deceduti. Sono stati usati modelli di regressione logistica uni variata e multivariata per esplorare i fattori di rischio associati alla morte in ospedale. Sono stati inclusi 191 pazienti (135 dell'ospedale di Jinyintan e 56 dell'ospedale di Wuhan), 137 dei quali sono stati dimessi e 54 sono morti in ospedale. 91 pazienti (48%) presentavano comorbilità: 58 pazienti (30%) soffrivano di ipertensione, 36 (19%) di diabete e 15 (8%) di malattia coronarica. La regressione multivariata ha mostrato crescenti probabilità di morte in ospedale associate all'età avanzata (odds ratio 1.10, IC 95% 1.03–1.17, aumento per anno;  $p: 0.0043$ ), aumento dello score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (5.65, 2.61–12.23;  $p < 0.0001$ ) e valori di d-dimero maggiori di  $1 \mu\text{g} / \text{mL}$  (18.42, 2.64–128.55;  $p: 0.0033$ ) al momento del ricovero. La durata mediana di contagiosità è stata di 20 giorni (IQR 17–24) nei sopravvissuti, ma il SARS-CoV-2 è stato rilevabile fino alla morte nei pazienti non sopravvissuti. Un periodo di contagiosità di 37 giorni è stato il periodo massimo osservato nei sopravvissuti.

Interpretazione: L'età avanzata, il punteggio SOFA elevato e la concentrazione di d-dimero maggiore di  $1 \mu\text{g} / \text{mL}$  sono i potenziali fattori di rischio e potrebbero aiutare i medici a identificare pazienti con prognosi sfavorevole in fase precoce.

Le informazioni relative al periodo di contagiosità possono fornire il criterio indispensabile per definire le misure di isolamento dei pazienti infetti e le misure antivirali del futuro.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>



Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y.

**Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis  
[Le comorbilità aumentano il rischio dei pazienti affetti da COVID-19?: evidenze da una  
metanalisi ]**

Aging (Albany NY). 2020;12(7):6049-6057. doi:10.18632/aging.103000

Attualmente, il numero di pazienti affetti da COVID-19 è aumentato rapidamente, ma la relazione tra comorbilità e infezione non è ancora chiara. Lo scopo del lavoro è stato indagare se la presenza di comorbilità comuni aumenti il rischio dei pazienti COVID-19. E' stata effettuata una ricerca bibliografica utilizzando i principali database (PubMed, Cochrane Library, Embase e altri database) al fine di identificare studi rilevanti pubblicati fino al 1 marzo 2020. Dati rilevanti di ogni studio sono stati estrapolati e analizzati complessivamente. Tutte le analisi dei dati sono state eseguite utilizzando il software Stata 12.0. Un totale di 1558 pazienti con Covid-19 arruolati in 6 studi sono stati inclusi nella metanalisi. Ipertensione (OR: 2.29,  $p < 0.001$ ), diabete (OR: 2.47,  $p < 0.001$ ), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (OR: 5.97,  $p < 0.001$ ), malattie cardiovascolari (OR: 2.93,  $p < 0.001$ ) e malattie cerebrovascolari (OR: 3.89,  $p = 0.002$ ) sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti associati ai pazienti con COVID-19. La meta-analisi non ha evidenziato correlazione tra un rischio aumentato di COVID-19 e patologia epatica, tumori, o malattie renali. Ipertensione, diabete, BPCO, malattie cardiovascolari e cerebrovascolari sono i principali fattori di rischio per i pazienti con COVID-19. La conoscenza di questi fattori di rischio può essere una risorsa per i medici nella gestione precoce e appropriata dei pazienti con COVID-19.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267833/>

Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al.

**Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy**

**[Caratteristiche cliniche e prognosi dei pazienti cardiopatici ricoverati per COVID-19 nel Nord Italia]**

European Heart Journal, Volume 41, Issue 19, 14 May 2020, Pages 1821–1829, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>

**Obiettivi:** Confrontare le caratteristiche demografiche, la presentazione clinica e la prognosi dei pazienti con o senza comorbidità cardiovascolari, ospedale ospedalizzati a Brescia, , Lombardia, Italia per Covid.19.

**Metodi e risultati:** La popolazione oggetto di studio comprende 99 pazienti con polmonite da COVID-19 ricoverati consecutivamente in ospedale tra il 4 marzo e il 25 marzo 2020. Cinquantatré pazienti con storia di cardiopatia sono stati confrontati con 46 senza cardiopatia. Tra i pazienti cardiopatici, il 40% aveva una storia di insufficienza cardiaca, il 36% soffriva di fibrillazione atriale e il 30% aveva una malattia coronarica. L'età media era di  $67 \pm 12$  anni e 80 (81%) pazienti erano maschi. Non sono state riscontrate differenze tra pazienti cardiopatici e non cardiopatici ad eccezione dei valori più elevati di creatinina sierica, pro-BNP e troponina T ad alta sensibilità nei pazienti cardiopatici. Durante il ricovero, il 26% dei pazienti è deceduto, il 15% ha sviluppato eventi tromboembolici, il 19% sindrome da distress respiratorio acuto e il 6% shock settico. La mortalità è risultata più alta nei pazienti con cardiopatia rispetto agli altri (36% vs 15%, logrank  $p:0.019$ ; rischio relativo 2.35; intervallo di confidenza 95% 1.08-5.09). Anche il tasso di eventi trombo-embolici e shock settico durante il ricovero è stato più alto nei pazienti cardiopatici (rispettivamente 23% contro 6%; 11% contro 0%).

**Conclusioni:** Pazienti ospedalizzati per COVID-19 con concomitanti malattie cardiovascolari hanno una prognosi estremamente sfavorevole rispetto ai soggetti con anamnesi negativa per cardiopatia, presentando una mortalità più elevata, e un più elevato rischio di eventi trombo-embolici e shock settico.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>

Driggin E, Madhavan MV, B Bickdeli, et al.

**Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic**

**[Patologie cardiovascolari e COVID-19: impatto su pazienti, operatori e sistema sanitario durante la pandemia]**

J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2352-2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031

Il SARS-CoV-2 è l'agente eziologico infettivo responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (COVID-19), essa si accompagna ad un significativo impatto sulla gestione delle patologie cardiovascolari. Primo aspetto di rilievo, è il fatto che i pazienti affetti da Covid-19 con preesistenti patologie cardiovascolari presentino un aumentato rischio di forme severe di malattia e di morte. Inoltre, l'infezione è stata associata a multiple, dirette ed indirette, complicanze cardiovascolari, tra cui lesioni eventi miocardici acuti, miocarditi, aritmie e tromboembolia venosa. Le terapie usate per trattare i pazienti con COVID-19 possono avere effetti collaterali cardiovascolari. Inoltre, lo stato di pandemia da Covid-19 può compromettere il rapido triage di pazienti non Covid-19 con affezioni cardiovascolari. Infine, l'assistenza sanitaria cardiovascolare può porre gli operatori in una posizione di vulnerabilità, potendo loro stessi essere ospiti o vettori della trasmissione virale. La presente revisione riguarda pubblicazioni sottoposte a refe raggio e in fase di stampa riguardanti la relazione tra patologie cardiovascolari e COVID-19 evidenziando lacune nelle conoscenze che richiedono ulteriori riguardanti approfondimento riguardo i pazienti, gli operatori e il sistema sanitario.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198856/?report=classic>

Hussain A, Bhowmik B, Vale Moreira NC .

## **COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress**

### **[COVID-19 e Diabete: una revisione delle conoscenze emergenti]**

Diabetes Res Clin Pract. 2020; 162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142

**Obiettivi:** Revisionare le caratteristiche generali del nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) e fornire una migliore comprensione della patologia da coronavirus (Covid-19) nelle persone con diabete e della sua gestione. **Metodi:** E' stata condotta una ricerca utilizzando i database PubMed e Google Scholar, inserendo come parole chiave: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "infezione", "patogenesi", "periodo di incubazione", "trasmissione", "caratteristiche cliniche", "diagnosi", "trattamento", "diabete", interposizione combinate mediante l'operatore booleano " AND ", includendo articoli con data di pubblicazione fino al 2 Aprile 2020.

**Risultati:** La presentazione clinica del COVID-19 è eterogenea, variando da sintomi simil-influenzali fino ad una sindrome da distress respiratorio acuto, insufficienza multi-organo e morte. L'età avanzata, il diabete e altre comorbilità sono segnalate come fattori predittivi significativi di mortalità e morbilità. I meccanismi che sottendono l'associazione tra COVID-19 e diabete potrebbero essere ascrivibili a fenomeni di infiammazione cronica, aumento dell'attività della coagulazione, compromissione della risposta immunitaria e potenziale danno pancreatico diretto da SARS-CoV-2. Non esistono prove conclusive a supporto della sospensione di trattamenti farmacologici con ACE-inibitori (ACEI) o bloccanti del recettore dell'angiotensina a causa dell'infezione da Covid-19 nei pazienti diabetici. E' auspicabile una maggior attenzione ai potenziali eventi ipoglicemici derivanti dall'uso della cloro china in questi soggetti. Strategie terapeutiche su misura per il paziente, il monitoraggio glicemico rigoroso e un'attenta considerazione delle interazioni farmacologiche potrebbero ridurre gli effetti avversi.

**Conclusioni:** Questa revisione propone suggerimenti sui possibili meccanismi fisiopatologici sottesi alla relazione tra diabete e COVID-19 e sulla conseguente gestione del paziente. Le evidenze scientifiche emerse sono ad oggi limitate e non consentono di trarre conclusioni definitive, saranno necessarie ulteriori ricerche in merito a questa relazione.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144611/?report=classic>

Zhu L, She ZG, Cheng X, et al.

**Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes**

**[Associazione tra controllo glicemico e prognosi in pazienti con COVID-19 e preesistente Diabete di tipo 2]**

Cell Metab. 2020;31(6):1068-1077.e3. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.021

Il Diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle comorbilità più frequenti del COVID-19. Tuttavia, l'impatto del controllo glicemico sull'entità delle prestazioni mediche richieste e sulla mortalità nei pazienti con COVID-19 già affetti da DM2 è ancora incerto. Pertanto, è stato eseguito uno studio retrospettivo includendo 7.337 casi di COVID-19 nella provincia dell'Hubei, in Cina, di cui 952 con DM2 preesistente. È stato scoperto che i soggetti affetti da DM2 necessitano di più prestazioni mediche, presentano una mortalità significativamente più elevata (7,8% vs 2,7%; Hazard Ratio aggiustato: 1.49) e maggior rischio di lesione multiorgano rispetto agli individui non diabetici. Inoltre, è stato evidenziato che la glicemia ben controllata (variabilità glicemica tra 3.9 e 10.0 mmol/L) è associata a mortalità marcatamente più bassa rispetto agli individui con glicemia poco controllata (limite superiore di variabilità glicemica > 10,0 mmol/L) (Hazard Ratio aggiustato: 0.14) durante il ricovero. Questi risultati forniscono prove cliniche che correlano un migliore controllo glicemico con outcomes favorevoli nei pazienti con COVID-19 e DM2 preesistente.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252168/>

Patel R, Park J, Shah A, Saif MW.

## **COVID-19 and Cancer Patients**

**[COVID-19 e pazienti oncologici]**

Cancer Med J. 2020;3(1):40-48

L'infezione da Covid-19 è stata dichiarata pandemia globale con tassi di incidenza e decessi in continua evoluzione. È importante identificare popolazioni vulnerabili che saranno maggiormente colpite da questa pandemia con tassi di mortalità più elevati rispetto alla popolazione sana generale. Sebbene i pazienti più anziani e quelli con comorbidità rientrino in queste categorie vulnerabili, i pazienti con neoplasie ematologiche e oncologiche in trattamento con farmaci citotossici attivi sono a rischio ancora maggiore in quanto sono sia mielosoppressi che immunosoppressi. Oltre a seguire le linee guida generali raccomandate dai Centers for Disease Control (CDC), è importante definire delle linee guida specifiche per i centri oncologici allo scopo di proteggere questa popolazione vulnerabile. La revisione esamina i dati attuali, i rischi e le raccomandazioni per l'infezione da Covid-19 nei pazienti oncologici.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219960/?report=classic>

Dai M, Liu D, Liu M, et al.

**Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak**

**[I pazienti oncologici sembrano più vulnerabili al SARS-CoV-2: uno studio multicentrico durante l'epidemia COVID-19]**

Cancer Discov. 2020;10(6):783-791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422

La diffusione dell'epidemia da SARS-CoV-2 ha colpito più di 200 paesi a partire da Marzo 2020. È noto che i pazienti oncologici sono generalmente più vulnerabili alle infezioni, è dunque necessaria un'analisi sistematica di diverse coorti di pazienti oncologici affetti da COVID-19.

È stato condotto uno studio multicentrico comprendente 105 pazienti oncologici e 536 pazienti non oncologici con COVID-19 con età corrispondente al primo gruppo. I risultati hanno mostrato che i pazienti con cancro e COVID-19 presentavano un rischio più elevato di decorso severo della malattia. I pazienti con carcinoma ematologico, carcinoma polmonare o con carcinoma metastatico (stadio IV) hanno avuto la più alta frequenza di eventi gravi. I pazienti con carcinoma non metastatico hanno manifestato un tasso di complicanze simili a quelle osservate in pazienti senza tumore. I pazienti sottoposti a intervento chirurgico hanno mostrato un rischio maggiore di avere eventi gravi, mentre i pazienti sottoposti alla sola radioterapia non hanno mostrato differenze significative nella prognosi rispetto ai pazienti non affetti da cancro. Questi risultati indicano che i pazienti con cancro sembrano più vulnerabili all'epidemia di SARS-CoV-2.

**Significato:** Poiché questo è il primo grande studio di coorte su questo argomento, apporterà utili informazioni per i pazienti oncologici di tutto il mondo, per tale ragione la sua diffusione in letteratura potrebbe sensibilizzare medici e pazienti su questo argomento.

<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=32345594>

## Evidenze occupazionali

### Inquadramento

Lo scenario globale ci mostra come la pandemia da COVID-19 abbia fortemente impattato il mondo del lavoro. Fin dall'inizio della pandemia, l'infezione del personale sanitario ha rappresentato una significativa criticità (Cheng et al. 2020). L'elevato tasso di infezione in tali lavoratori potrebbe essere stato determinato da una mancanza di consapevolezza del rischio negli operatori, nonostante gli interventi di formazione ed informazione effettuati, o dall'elevata prevalenza di soggetti asintomatici nella popolazione assistita anche con manovre invasive ad elevato rischio di contagio. Tuttavia non è da sottovalutare la possibile origine comunitaria dell'infezione occorsa negli operatori sanitari, in particolare all'inizio dell'epidemia, come riportato da Kluytmans-van den Bergh e collaboratori (2020) in un gruppo di 1353 operatori con febbre o sintomi respiratori impiegati in due ospedali universitari olandesi, in 52 differenti dipartimenti, tali da non supportare l'ipotesi di un'epidemia nosocomiale ma piuttosto di un'origine comunitaria della malattia. In tale gruppo di lavoratori la prevalenza dell'infezione da SARS-Cov-2, diagnosticata mediante analisi su tampone orofaringeo è risultata pari al 6%. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per meglio definire l'origine occupazionale o comunitaria dell'infezione negli operatori sanitari, comprendere l'epidemiologia dell'infezione e definire strategie finalizzate alla riduzione della trasmissione nosocomiale e alla protezione degli operatori.

In Italia, la percentuale di infezione tra gli operatori sanitari è aumentata dall'8% dei casi all'inizio di marzo, al 10.5% di fine aprile (Kursumovic e coll. 2020). Più della metà proveniva dalla Lombardia e comprendeva: personale infermieristico e ostetrico (43.2%); personale paramedico (9.9%); medici ospedalieri (19%) e medici di medicina generale (0.8%). Gli autori riportano che in una coorte di 168 casi di morti occorse tra il personale sanitario, aggiornata al 5 Aprile 2020, i soggetti deceduti presentavano un'età media di 66 anni, il 90% era di sesso maschile e il 40% dei decessi era avvenuto in Italia. Il personale impiegato nella medicina d'urgenza e i medici generici rappresentavano circa il 40% dei decessi, mentre le percentuali di individui coinvolti in procedure di generazione di aerosol erano basse: dentisti (5%), chirurghi otorinolaringoiatri (4%), oftalmologi (4%) e anestesisti (3%). Nella stessa analisi, viene suggerito come la gestione di pazienti critici, comportante anche interventi di intubazione, non caratterizzasse un fattore di rischio per mortalità da Covid-19, qualora fossero state adottate adeguate procedure di lavoro, in particolare durante le manovre caratterizzate da una più facile generazione di aerosol, e appropriati dispositivi di protezione individuale (DPI) (Kursumovic e coll. 2020). A tal riguardo, lo studio italiano di Ferioli e collaboratori (2020) propone



una breve revisione delle caratteristiche della dispersione dell'aria esalata in relazione alle procedure per il sostegno della funzionalità respiratoria, tra cui l'ossigeno ad alto flusso - High Flow Nasal Cannula (HFNC), la ventilazione meccanica a pressione positiva continua - Continuous Positive Airway (CPAP) e la Ventilazione Non Invasiva (NIV) (Ferioli e coll. 2020). Lo studio, inoltre, mette in evidenza possibili strategie per ridurre la trasmissione in caso di procedure a rischio di generare aerosol e dei DPI necessari in relazione alle specifiche attività svolte oltre alle corrette procedure di vestizione e svestizione per un adeguata efficacia dei dispositivi.

La pandemia di Coronavirus ha determinato una grave crisi nei paesi in via di sviluppo, come il continente africano, in cui gli operatori sanitari soffrono gravi carenze nell'approvvigionamento di dispositivi di protezione adeguati, nonché dell'acqua necessaria per il lavaggio delle mani. In tale scenario, appare necessario un forte impegno nazionale e internazionale per rispondere alle difficoltà che gli operatori sanitari esposti in prima linea al rischio di contagio e tutta la popolazione si trovano ad affrontare (Chersich e coll. 2020).

Il tempo di esposizione al virus, l'esecuzione di indagini mediche e di manovre che generano aerosol sembrerebbero essere fattori di rischio correlati alla trasmissione della malattia da Coronavirus 19 tra gli operatori sanitari. Tale informazione si evince dallo studio di Heinzerling e collaboratori (2020) che descrive il primo caso statunitense di Covid 19 riscontrato in un ospedale della California nel mese di febbraio, responsabile della diffusione nosocomiale dell'infezione a causa della mancanza di dispositivi idonei a contrastare il contagio tra gli operatori sanitari a diretto contatto con il malato. In situazioni di carenza, è importante definire un uso appropriato e sostenibile dei DPI. Tale aspetto è stato affrontato in una revisione sistematica che ha confrontato l'efficacia delle maschere medico-chirurgiche con i respiratori N95 nel prevenire la malattia da Coronavirus 19 negli operatori sanitari (Bartoszko e coll. 2020). I respiratori N95 sono indicati per le procedure che generano aerosol, considerate ad alto rischio. Tuttavia, l'utilizzo di maschere medico-chirurgiche, durante le procedure che non generano aerosol, non aumentano il rischio di infezioni respiratorie, comprese quelle da Coronavirus 19.

Tra gli operatori sanitari a rischio, tuttavia, appare importante porre attenzione, oltre a coloro che sono coinvolti in procedure a rischio di generare aerosol anche nei riguardi degli oftalmologi, considerando che la congiuntivite è stata descritta in pazienti Covid (sebbene in numero limitato), e che la stretta vicinanza al paziente richiesta durante l'analisi mediante lampada a fessura può esporre tali specialisti a trasmissione, sia per contatto con il liquido lacrimale che mediante goccioline respiratorie. Questo impone, anche nella pratica oftalmologica, il rispetto delle raccomandazioni da seguire per contrastare il rischio di contagio (Kuo e coll. 2020).

Fattori protettivi che limitano il rischio di contagio tra gli operatori sanitari sono la distanza fisica superiore a 1 metro, l'uso razionale di maschere facciali, respiratori e dispositivi di protezione oculare (Chu e coll. 2020). Altro aspetto da considerare per la tutela della salute e della sicurezza degli operatori sanitari è l'impatto psicologico che la pandemia ha su chi lavora in prima linea, in particolare operatori sanitari, tra cui medici e infermieri. Tale aspetto è stato valutato in uno studio effettuato su 1257 operatori sanitari cinesi. I questionari utilizzati hanno rilevato, in una considerevole percentuale di operatori, la presenza di sintomi depressivi (50.4%), ansia (44.6%), insonnia (34.0%) e angoscia (71.5%), maggiormente evidenti in coloro che erano coinvolti nella diagnosi, trattamento e cura dei pazienti affetti da infezione da Covid- 19 (Lai e coll. 2020). Tali dati suggeriscono la necessità di potenziare e definire specifici interventi a sostegno del benessere mentale negli operatori sanitari. Oltre al settore sanitario, altri contesti di lavoro necessitano di essere attenzionati, in considerazione della oggettiva difficoltà ad adottare le corrette misure di prevenzione e controllo del rischio d'infezione. Tra questi vanno annoverati i mattatoi, che, in alcuni casi sono diventati focolai dell'infezione da Covid-19 come riportato dai Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie Statunitensi (4913 soggetti affetti, 20 deceduti in 115 aziende in 19 stati). Garantire il distanziamento sociale in questo tipo di realtà lavorative si rivela di difficile praticabilità, per cui potrebbero essere necessarie ulteriori misure di controllo di tipo organizzativo (pianificazione del lavoro su turni, disposizione di pause per favorire il distanziamento tra lavoratori), tecnico (installazione di barriere fisiche in plexiglass e predisposizione di aree di sosta all'aperto per ridurre i contatti tra lavoratori), implementazione di servizi igienico- sanitari e di pulizia efficaci (accesso alle stazioni di lavaggio delle mani e disponibilità di sufficienti quantità di disinfettante per le mani a base alcolica). Inoltre fondamentale è l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI) che devono essere indossati e eliminati correttamente così da evitare la contaminazione del lavoratore così come la formazione in materia di sicurezza e salute sul lavoro che dovrebbe essere prevista per tutti i lavoratori (Dyal e coll. 2020). L'analisi dei casi confermati di COVID- 19 in 6 Paesi asiatici ha dimostrato come, il rischio di trasmissione in ambito occupazionale sia considerevole. Nonostante il maggior numero di casi interessi gli operatori sanitari, tale rischio non è limitato solo a questa categoria di lavoratori, ma riguarda anche conducenti e addetti ai trasporti, addetti ai servizi e alle vendite, addetti alle pulizie e ai lavoratori domestici, operatori della pubblica sicurezza (Lan e coll. 2020).

Secondo l'indirizzo vigente in materia di trattazione di casi di malattie infettive e parassitarie, l'Inail tutela tali affezioni morbose, inquadrandole, per l'aspetto assicurativo, nella categoria degli infortuni sul lavoro: in questi casi, infatti, la causa virulenta è equiparata a quella violenta (INAIL, 2020). Nell'attuale situazione pandemica, l'ambito della tutela riguarda innanzitutto gli operatori sanitari esposti a un elevato rischio di contagio. A una condizione di elevato rischio di contagio possono

essere ricondotte anche altre attività lavorative che comportano il costante contatto con il pubblico/l'utenza. In via esemplificativa, ma non esaustiva, si indicano: lavoratori che operano in front-office, alla cassa, addetti alle vendite/banconisti, personale non sanitario operante all'interno degli ospedali con mansioni tecniche, di supporto, di pulizie, operatori del trasporto infermi, etc. Le predette categorie non esauriscono, però, l'ambito di intervento in quanto residuano casi, anch'essi meritevoli di tutela. Le denunce di infortunio sul lavoro da nuovo Coronavirus pervenute all'Inail alla data del 31 maggio sono 47.022, 3.623 in più rispetto al monitoraggio precedente del 15 maggio. I casi mortali sono 208 (+37), pari a circa il 40% del totale dei decessi sul lavoro denunciati all'Istituto nel periodo preso in esame e concentrati soprattutto nei mesi di marzo (40%) e aprile (56%). Più della metà delle denunce (55,8%) e quasi sei casi mortali su 10 (58,7%) ricadono nel Nord-Ovest. La Lombardia, in particolare, si conferma la regione più colpita, con il 35,5% delle denunce di contagio sul lavoro e il 45,2% dei decessi. Il settore della Sanità e assistenza sociale – che comprende ospedali, case di cura e di riposo, istituti, cliniche, policlinici universitari, residenze per anziani e disabili – registra, insieme agli organismi pubblici preposti alla sanità, l'81,6% delle denunce (e il 39,3% dei casi mortali). Seguono i servizi di vigilanza, pulizia, call center, il settore manifatturiero (industria alimentare, chimica e farmaceutica), le attività di alloggio e ristorazione e il commercio. L'analisi per professione evidenzia la categoria dei tecnici della salute come quella più coinvolta da contagi, con il 41,3% delle denunce complessive, circa l'84% delle quali relative a infermieri. Seguono gli operatori socio-sanitari (21,5%), i medici (11,0%), gli operatori socio-assistenziali (8,3%) e il personale non qualificato nei servizi sanitari, come ausiliari, portantini e barellieri (4,8%) (INAIL, 2020).

Infine, appare importante, come suggerito dal Commentary del Prof. Anthony Seaton (La Medicina del Lavoro, 2020), prestare attenzione alla differente diffusione del virus nella popolazione e al fatto che probabilmente, l'isolamento adottato come strategia di prevenzione, ha portato alla concentrazione dei casi di infezione in alcuni gruppi di popolazione a maggior rischio tra cui gli operatori sanitari. In questo scenario, il parametro  $R_0$ , ovvero il "numero di riproduzione di base" che rappresenta il numero medio di infezioni secondarie prodotte da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile cioè mai venuta a contatto con il nuovo patogeno emergente, o meglio il parametro  $R_e$ , "il numero di riproduzione effettivo" considerato il cambiamento dello stato immunitario della popolazione, dovrebbe essere considerato non per la popolazione globale, ma distintamente per differenti gruppi di popolazione. Tale parametro misura la potenziale trasmissibilità di una malattia infettiva e potrà essere utile nel guidare politiche di gestione e controllo dell'epidemia quando raggiungerà valori inferiori ad 1 in ambienti che possono fungere da "riserva" di malattia

come gli ospedali, le residenze assistenziali, le prigioni o altri ambienti in cui l'isolamento non è stato possibile.

anche il ruolo dei test effettuati per lo screening della popolazione dovrebbero essere contestualizzati in un'ottica preventiva al fine di definire

## **Bibliografia**

Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M. Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Apr 4.

Cheng VC, Wong SC, Yuen KY. Estimating Coronavirus Disease 2019 Infection Risk in Health Care Workers. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e209687. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9687.

Chersich MF, Gray G, Fairlie L, et al. COVID-19 in Africa: care and protection for frontline healthcare workers. Version 2. *Global Health*. 2020 May 15;16(1):46.

Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020 Jun 1:S0140-6736(20)31142-9.

Dyal JW, Grant MP, Broadwater K, et al. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities – 19 States, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 May 8;69(18).

Feroli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*. 2020 Apr 3;29(155):200068.

Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 17;69(15):472-476. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e5. PMID: 32298249.

INAIL, Consulenza statistico attuariale, 30 maggio 2020. Disponibile online <https://www.inail.it/cs/internet/docs/alg-scheda-tecnica-contagi-covid-31-maggio-2020.pdf>

Kluytmans-van den Bergh MFQ, Buiting AGM, Pas SD, et al. Prevalence and Clinical Presentation of Health Care Workers With Symptoms of Coronavirus Disease 2019 in 2 Dutch Hospitals During an Early Phase of the Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e209673.

Kuo IC, O'Brien TP. COVID-19 and ophthalmology: an underappreciated occupational hazard. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 May 15:1-2.

Kursumovic E, Lennane S, Cook TM. Deaths in healthcare workers due to COVID-19: the need for robust data and analysis. *Anaesthesia*. 2020 May 12:10.1111/anae.15116.

Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2;3(3): e203976.

Lan FY, Wei CF, Hsu YT, Christiani DC, Kales SN. Work-related COVID-19 transmission in six Asian countries/areas: A follow-up study. *PLoS One*. 2020 May 19;15(5):e0233588.

Seaton A. Caring for the Carers of COVID-19. *Med Lav*. 2020; 111: 166-169. DOI: 10.23749/MDL.V111I3.9871

## Articoli in evidenza

Kursumovic E, Lennane S, Cook TM.

**Deaths in healthcare workers due to COVID-19: the need for robust data and analysis.**

**[Decessi tra gli operatori sanitari per COVID- 19: la necessità di dati e analisi affidabili.]**

Anaesthesia. 2020 May 12. doi: [10.1111/anae.15116](https://doi.org/10.1111/anae.15116). Published online ahead of print.

L'analisi proposta da Kursumovic et al. presenta un quadro epidemiologico relativo alla mortalità da Covid-19 in popolazioni di operatori sanitari a livello europeo ed extraeuropeo. Dato incoraggiante è relativo all'assenza di infezione negli operatori, che, pur svolgendo attività ad alto rischio di esposizione ad aerosol, adottavano procedure di lavoro e dispositivi di protezione individuale adeguate.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397005/>

Cheng VC, Wong SC, Yuen KY.

**Estimating Coronavirus Disease 2019 Infection Risk in Health Care Workers.**

[Stima del rischio da infezione da Coronavirus 2029 negli operatori sanitari]

JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e209687. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.9687](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9687).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437571/#>

Kluytmans-van den Bergh MFQ, Buiting AGM, Pas SD, et al.

**Prevalence and Clinical Presentation of Health Care Workers With Symptoms of Coronavirus Disease 2019 in 2 Dutch Hospitals During an Early Phase of the Pandemic.**

**[Prevalenza e presentazione clinica della malattia da coronavirus 2019 negli operatori sanitari con sintomi in 2 ospedali olandesi durante la fase iniziale della pandemia.]**

JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e209673. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9673.

**Importanza** Il 27 febbraio 2020, nei Paesi Bassi, è stato segnalato il primo paziente con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). Nelle settimane successive, in 2 ospedali universitari olandesi, 9 operatori sanitari hanno avuto una diagnosi di COVID-19, 8 dei quali non riferivano storia di viaggi in Cina o nel nord Italia, sollevando il problema di un'eventuale circolazione comunitaria del virus non ancora rilevata.

**Obiettivo** Determinare la prevalenza e la presentazione clinica della malattia da Coronavirus 19 negli operatori sanitari che riferivano febbre o sintomi respiratori riferiti.

**Design, setting e partecipanti** Questo studio trasversale è stato condotto in 2 ospedali universitari nelle regioni meridionali dei Paesi Bassi nel marzo del 2020, durante la prima fase della pandemia da COVID-19. Agli operatori sanitari impiegati in questi ospedali, che presentavano febbre o sintomi respiratori, è stato chiesto di aderire volontariamente allo screening per l'infezione da SARS-Cov-2. L'analisi dei dati è stata effettuata nel marzo 2020.

**Principali esiti e misure** La prevalenza della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 è stata valutata mediante il test di reazione a catena della trascrittasi inversa in tempo reale di tipo semiquantitativo su campioni orofaringei. Sono state condotte interviste strutturate per documentare i sintomi di tutti gli operatori sanitari con diagnosi confermata di COVID-19.

**Risultati** Dei 9705 operatori sanitari impiegati (1722 maschi [18%]), 1353 (14%) hanno riportato febbre o sintomi respiratori e sono stati testati. Di questi, 86 operatori sanitari (6%) sono risultati infetti da SARS-Cov-2 (età mediana, 49 anni [range, 22-66 anni]; 15 [17%] maschi), e rappresentavano l'1% di tutti gli operatori impiegati. La maggior parte degli operatori sanitari ha manifestato una forma lieve di malattia e solo 46 (53%) hanno riportato febbre. Ottanta operatori sanitari (93%) presentavano febbre e/o tosse e/o dispnea. Solo 3 (3%) degli operatori sanitari identificati attraverso lo screening riferiva storia di viaggi in Cina o nel nord Italia e 3 (3%) riferivano

il contatto con un paziente ricoverato con diagnosi confermata di COVID-19 prima dell'inizio dei sintomi.

**Conclusioni e rilevanza** Entro 2 settimane dal rilevamento del primo caso olandese, una quota rilevante di operatori sanitari con febbre o sintomi respiratori riferiti sono stati infettati da SARS-Cov-2, probabilmente a seguito dell'esposizione al virus in comunità durante la prima fase della diffusione. L'elevata prevalenza di presentazioni cliniche lievi, spesso senza febbre, suggerisce che la definizione di caso di sospetta malattia da Coronavirus 19 attualmente raccomandata dovrebbe essere utilizzata in maniera meno rigida.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766228?resultClick=1>



Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S.

**Protecting Healthcare Workers From SARS-CoV-2 Infection: Practical Indications.**

**[La protezione degli operatori sanitari dall'infezione SARS- CoV- 2: indicazioni pratiche.]**

Eur Respir Rev. 2020 Apr 3;29(155):200068. doi: 10.1183/16000617.0068-2020

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente definito la sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), una pandemia. L'infezione, che può causare una malattia respiratoria potenzialmente molto grave, ora chiamata malattia coronavirus 2019 (COVID-19), si trasmette per via aerea attraverso le goccioline respiratorie. Il tasso di trasmissione è piuttosto alto, superiore alla comune influenza. Gli operatori sanitari sono ad alto rischio di contrarre l'infezione, in particolare quando si applicano dispositivi respiratori come cannule di ossigeno o ventilazione non invasiva. Lo scopo di questo articolo è fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per l'uso corretto dei dispositivi per l'apparato respiratorio durante l'emergenza COVID-19 e proteggere gli operatori sanitari dal contrarre l'infezione da SARS-CoV-2.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248146/>

Chersich MF, Gray G, Fairlie L, et al.

**COVID-19 in Africa: care and protection for frontline healthcare workers. Version 2.**

**[COVID- 19 in Africa: assistenza e protezione per gli operatori sanitari in prima linea.]**

Global Health. 2020 May 15. doi: 10.1186/s12992-020-00574-3.

Il personale medico impegnato nell'assistenza ai pazienti affetti da COVID-19 deve affrontare stress mentale, esaurimento fisico, separazione dalle famiglie, i segni e il dolore per la perdita di pazienti e colleghi. Molti di questi sono stati contagiati da SARS-CoV-2 e alcuni sono deceduti. In Africa, dove la pandemia è in aumento, esistono grandi carenze di risorse per contrastare la malattia, specialmente risorse umane e dispositivi di protezione. Sono state esaminate queste difficoltà e proposti interventi per proteggere gli operatori sanitari nel continente, attingendo da articoli identificati su Medline (Pubmed) in una ricerca del 24 marzo 2020. La forte necessità globale ha determinato una carenza di dispositivi di protezione individuale in Africa. Anche interventi poco costosi come le maschere facciali per i pazienti con la tosse e l'acqua per il lavaggio delle mani possono essere impegnativi, come lo è il "distanziamento fisico" nelle cliniche di assistenza sanitaria primaria sovraffollate. Senza un'adeguata protezione, la mortalità per COVID-19 potrebbe essere elevata per gli operatori sanitari e le loro famiglie in Africa, a causa di posti limitati in terapia intensiva e difficoltà nel trasporto degli operatori sanitari malati, dai centri di cura rurali a quelli urbani. Tuttavia, si può fare molto per proteggere gli operatori sanitari. Il continente ha imparato lezioni preziose dal controllo di Ebola e HIV. I consulenti per l'HIV e gli operatori sanitari della comunità rappresentano risorse importanti e potrebbero promuovere il distanziamento sociale e gli interventi correlati, sfatare i miti, sostenere gli operatori sanitari, eseguire lo screening dei sintomi e rintracciare i contatti. La motivazione e la fidelizzazione del personale possono essere migliorate attraverso "indennità" di rischio o compensi attentamente gestiti. Il supporto internazionale con personale e dispositivi di protezione, in particolare dalla Cina, potrebbe cambiare la traiettoria della pandemia in Africa. La telemedicina è una risorsa promettente in quanto ottimizza le risorse umane e riduce il contatto con il paziente e quindi il rischio di infezione. È importante sottolineare che gli operatori sanitari, attraverso la loro voce autorevole, possono promuovere politiche COVID-19 efficaci e definire le priorità per la loro sicurezza. Dare priorità agli operatori sanitari per l'esecuzione dei test SARS-CoV-2, per i letti ospedalieri e la ricerca mirata, oltre a garantire che i personaggi pubblici e la popolazione riconoscano l'impegno degli operatori sanitari possono contribuire a sostenere lo stato d'animo. Chiaramente ci sono diversi modi in cui il sostegno internazionale e l'impegno nazionale potrebbero contribuire a salvaguardare gli

operatori sanitari in Africa, aspetto essenziale per limitare l'impatto potenzialmente devastante della pandemia, sulla sfera socio-economica e sulla sicurezza del continente.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414379/>

Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M.

**Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials**  
**[Mascherine mediche vs respiratori N95 per la prevenzione di COVID-19 negli operatori sanitari: una revisione sistematica e meta-analisi di trial randomizzati]**

[published online ahead of print, 2020 Apr 4]. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;10.1111/irv.12745. doi:10.1111/irv.12745

Background: i dispositivi di protezione delle vie respiratorie sono fondamentali per la protezione contro le infezioni negli operatori sanitari ad alto rischio di COVID-19; tuttavia, le raccomandazioni sono contrastanti e i dati epidemiologici sulla loro relativa efficacia contro COVID-19 sono limitati. Scopo: confrontare le maschere mediche con i respiratori N95 nel prevenire l'infezione virale confermata da laboratorio e le malattie respiratorie incluso il coronavirus specificamente negli operatori sanitari.

Fonti di dati: MEDLINE, Embase e CENTRAL dal 1 ° gennaio 2014 al 9 marzo 2020. Aggiornamento della ricerca pubblicata condotta dal 1 ° gennaio 1990 al 9 dicembre 2014. Selezione dello studio: studi randomizzati controllati (RCT) che hanno confrontato l'effetto protettivo delle maschere mediche con i respiratori N95 negli operatori sanitari.

Estrazione dei dati: in modo indipendente due revisori hanno screenato e estratto i dati, e valutato il rischio di bias e la certezza delle evidenze.

Sintesi dei dati: quattro RCT sono stati sottoposti a meta-analisi correggendo per il clustering. Rispetto ai respiratori N95; l'uso di maschere mediche non ha aumentato le infezioni respiratorie virali (compresi i coronavirus) confermate in laboratorio (OR 1,06; IC 95% 0,90-1,25; I2 = 0%; bassa certezza delle evidenze) o malattie respiratorie cliniche (OR 1,49; 95% CI: 0,98-2,28; I2 = 78%; bassissima certezza delle evidenze). Solo uno studio ha valutato separatamente i coronavirus e non ha riscontrato alcuna differenza tra i due gruppi (P = .49).

Limitazioni: l'indiretta trasferibilità del risultato e l'imprecisione delle evidenze disponibili.

Conclusioni: evidenze di scarsa certezza suggeriscono che le maschere mediche e i respiratori N95 forniscono una protezione simile contro le infezioni respiratorie virali incluso il coronavirus negli operatori sanitari durante le cure che non generano aerosol. Riservare i respiratori N95 per procedure ad alto rischio e che generano aerosol in questa pandemia dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di scarse forniture di DPI.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246890/>

Kuo IC, O'Brien TP.

**COVID-19 and ophthalmology: an underappreciated occupational hazard.**

**[COVID- 19 e oftalmologia: un rischio professionale sottovalutato.]**

Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 May 15:1-9. doi: 10.1017/ice.2020.238. Published online ahead of print.

La ravvicinata distanza prevista nell'esecuzione di un esame biomicroscopico approfondito mediante lampada a fessura espone gli oftalmologi a un aumentato rischio di infezione respiratoria da SARS-CoV-2. La congiuntivite è stata descritta in alcuni pazienti con COVID-19 e altre sindromi da coronavirus. Sebbene SARS-CoV-2 sia stato rilevato nelle secrezioni congiuntivali o nelle lacrime dei pazienti con COVID-19 e congiuntivite, la preoccupazione maggiore riguarda la trasmissione dell'infezione attraverso goccioline respiratorie ad oftalmologi che operano senza protezione oculare o maschere facciali.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412403/>

Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al.

**Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020.**

**[Trasmissione di COVID-19 al personale sanitario durante l'esposizione a un paziente ricoverato - Contea di Solano, California, febbraio 2020.]**

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e5.

Il 26 febbraio 2020, il primo caso statunitense di coronavirus acquisito in comunità nel 2019 (COVID-19) è stato confermato in un paziente ricoverato nella contea di Solano, in California (1). Il paziente è stato inizialmente valutato presso l'ospedale A il 15 febbraio; in quell'occasione non era stata sospettata la malattia da Coronavirus 19, in quanto il paziente aveva negato viaggi o contatti con persone sintomatiche. Durante un ricovero di 4 giorni, il paziente è stato assistito con le misure di precauzione standard ed è stato sottoposto a diverse procedure mediche che generano aerosol, tra cui aerosolterapia, ventilazione a pressione positiva continua bifasica (BiPAP), intubazione endotracheale e broncoscopia. Diversi giorni dopo il trasferimento del paziente all'ospedale B, il test di reazione di trascrizione inversa della polimerasi a catena (RT-PCR) in tempo reale per SARS-CoV-2 è risultato positivo. Tra 121 operatori sanitari venuti in contatto col paziente, 43 (35,5%) hanno sviluppato i sintomi durante i 14 giorni successivi all'esposizione e sono stati testati per SARS-CoV-2; tre sono risultati positivi al test e rientrano tra i primi casi noti di probabile trasmissione occupazionale di SARS-CoV-2 tra gli operatori sanitari negli Stati Uniti. Le conoscenze riguardo i fattori di rischio specifici per la trasmissione di SARS-CoV-2 negli ambienti sanitari sono ancora limitate. Per meglio caratterizzare e confrontare le esposizioni tra gli operatori sanitari COVID-19 positivi e non, sono state condotte interviste standardizzate a 37 operatori sanitari dell'ospedale A testati per SARS-CoV-2, compresi i tre risultati positivi al test. L'esecuzione di indagini mediche e il contatto con il paziente durante l'aerosolterapia erano più frequenti tra gli operatori COVID-19 positivi confermati in laboratorio rispetto a quelli risultati negativi. Gli operatori sanitari COVID-19 positivi sono stati a contatto con il paziente per più tempo. Poiché non erano in atto le misure di precauzione per contrastare la trasmissione, nessun operatore indossava i dispositivi di protezione individuale (DPI) consigliati per l'assistenza al paziente COVID-19. Le strutture sanitarie dovrebbero sottolineare l'importanza del riconoscimento precoce, dell'isolamento dei pazienti con possibile COVID-19 e dell'uso di DPI raccomandati per ridurre al minimo le esposizioni degli operatori sanitari ad alto rischio e proteggerli.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298249/>

Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ

**Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis**  
**[Distanziamento fisico, maschere facciali e protezione degli occhi per prevenire la trasmissione da persona a persona di SARS-CoV-2 e COVID-19: una revisione sistematica e meta-analisi]**  
Lancet. 2020;S0140-6736(20)31142-9.

[published online ahead of print, 2020 Jun 1]. doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9

Background: SARS-CoV-2 causa COVID-19 e si diffonde da persona a persona attraverso il contatto ravvicinato. Il nostro obiettivo era quello di indagare gli effetti della distanza fisica, delle maschere facciali e della protezione degli occhi sulla trasmissione del virus in ambienti sanitari e non sanitari (ad esempio, in comunità).

Metodi: Abbiamo fatto una revisione sistematica e una meta-analisi per studiare la distanza ottimale per evitare la trasmissione di virus da persona a persona e per valutare l'uso di maschere facciali e protezioni per gli occhi per prevenire la trasmissione di virus. Abbiamo ottenuto dati la SARS-CoV-2 e i betacoronavirus che causano SARS e MERS da 21 fonti standard specifiche dell'OMS e COVID-19. Abbiamo esaminato queste fonti di dati dalla creazione del database fino al 3 maggio 2020, senza alcuna restrizione linguistica, per studi comparativi e per fattori contestuali di accettabilità, fattibilità, uso delle risorse ed equità. Abbiamo controllato i registri, i dati estratti e abbiamo valutato il rischio di distorsioni in doppio. Abbiamo fatto meta-analisi frequentiste e bayesiane e meta-regressioni ad effetti random. Abbiamo valutato la certezza dell'evidenza secondo i metodi Cochrane e l'approccio GRADE. Questo studio è registrato con PROSPERO, CRD42020177047.

Risultati: La nostra ricerca ha identificato 172 studi osservazionali in 16 paesi e sei continenti, senza studi controllati randomizzati e 44 studi comparativi rilevanti in ambito sanitario e non sanitario (n=25.697 pazienti). La trasmissione dei virus è risultata inferiore con una distanza fisica maggiore o uguale a 1m, rispetto a una distanza inferiore a 1m (n=10 736, pooled adjusted odds ratio [aOR] 0,18, 95% CI 0,09 a 0,38; differenza di rischio [RD] -10,2%, 95% CI -11,5 a -7,5; certezza moderata); la protezione aumentava con l'allungamento della distanza (variazione del rischio relativo [RR] 2,02 per m;  $p_{\text{interaction}}=0-041$ ; certezza moderata). L'uso di maschere facciali potrebbe comportare una notevole riduzione del rischio di infezione (n=2647; aOR 0,15, 95% CI da 0,07 a 0,34, RD -14,3%, da -15,9 a -10,7; bassa certezza), con associazioni più forti con N95 o respiratori simili rispetto alle maschere chirurgiche monouso o simili (ad esempio, maschere riutilizzabili in cotone a 12-16-strati;

$p_{\text{interaction}}=0,090$ ; probabilità posteriore >95%, bassa certezza). Anche la protezione degli occhi è stata associata a una minore infezione (n=3713; aOR 0,22, 95% CI 0,12 a 0,39, RD -10,6%, 95% CI -12,5 a -7,7; bassa certezza). Studi non corretti e analisi di sottogruppo e di sensibilità hanno mostrato risultati simili.

Interpretazione: I risultati di questa revisione sistematica e meta-analisi supportano un allontanamento fisico di 1 m o più e forniscono stime quantitative per modelli e tracciatura dei contatti per informare le politiche. L'uso ottimale di maschere facciali, respiratori e protezioni per gli occhi in ambienti pubblici e sanitari dovrebbe essere informato da questi risultati e fattori contestuali. Sono necessari robusti studi randomizzati per informare meglio le evidenze di questi interventi, ma questa valutazione sistematica delle migliori evidenze attualmente disponibili potrebbe informare guide ad interim.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497510/>



Lai J, Ma S, Wang Y, et al.

**Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019.**

**[Fattori associati alla salute mentale degli operatori sanitari esposti alla malattia da Coronavirus 2019.]**

JAMA Netw Open. 2020 Mar 2;3(3): e203976. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.3976](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976)

Introduzione: gli operatori sanitari esposti alla malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) potrebbero essere psicologicamente stressati.

Obiettivo: Valutare l'entità dei parametri di salute mentale ed i fattori associati negli operatori sanitari che assistono pazienti affetti da COVID-19 in Cina.

Disegno dello studio, contesto e partecipanti: questo studio trasversale, basato su un sondaggio, stratificato per regione, ha raccolto dati demografici e informazioni riguardanti la salute psichica di 1257 operatori sanitari impiegati in 34 ospedali dal 29 gennaio 2020 al 3 febbraio 2020, in Cina. Sono stati considerati arruolabili gli operatori sanitari di ospedali dotati reparti dedicati a pazienti con COVID-19.

Principali risultati: L'entità dei sintomi quali depressione, ansia, insonnia e angoscia è stato valutato mediante le versioni in lingua cinese del Questionario sulla Salute dei Pazienti (9 item), la Scala per la Valutazione del Disturbo d'Ansia Generalizzato (7 item), l'Indice di Severità dell'Insonnia (7 item) e la Scala per la Valutazione dell'Impatto degli Eventi (22 item), rispettivamente. Un'analisi di regressione logistica multivariata è stata effettuata per identificare i fattori associati ai vari parametri della salute mentale.

Risultati: Un totale di 1257 su 1830 soggetti contattati ha completato i questionari, con un tasso di partecipazione del 68,7%. Un totale di 813 soggetti (64,7%) aveva un'età compresa tra 26 e 40 anni e 964 (76,7%) erano donne. Di tutti i partecipanti, 764 (60,8%) erano infermieri e 493 medici (39,2%); 760 (60,5%) lavoravano negli ospedali di Wuhan e 522 (41,5%) erano operatori sanitari in prima linea. Una percentuale considerevole dei partecipanti ha riportato sintomi di depressione (634 [50,4%]), ansia (560 [44,6%]), insonnia (427 [34,0%]) e angoscia (899 [71,5%]). Gli infermieri, le donne, gli operatori sanitari in prima linea e quelli che lavorano a Wuhan, in Cina, hanno riportato livelli più elevati di severità dei sintomi relativi alla salute mentale rispetto ad altri operatori sanitari (ad es. punteggi mediani [IQR] del Questionario sulla Salute dei Pazienti: medici: 4,0 [1,0-7,0] vs infermieri: 5,0 [2,0-8,0];  $p = .007$ ; mediana [intervallo interquartile {IQR}]; della Scala per la Valutazione del Disturbo d'Ansia Generalizzato: uomini: 2,0 [0-6,0] vs donne: 4,0 [1,0-7,0];  $p < .001$ ; dell'Indice di Gravità dell'Insonnia: lavoratori in prima linea: 6,0 [2,0-11,0] vs lavoratori in

seconda linea: 4,0 [1,0-8,0];  $p < .001$ ; della scala per la valutazione dell'Impatto degli Eventi: operatori di Wuhan: 21,0 [8,5-34,5] vs operatori di Hubei, fuori Wuhan: 18,0 [6,0-28,0]; operatori fuori Hubei: 15,0 [4,0-26,0];  $p < .001$ ). L'analisi della regressione logistica multivariata ha mostrato che i partecipanti provenienti aree al di fuori della provincia di Hubei erano associati a un minor rischio di manifestare sintomi di sofferenza rispetto agli operatori di Wuhan (odds ratio [OR], 0,62; IC 95%, 0,43-0,88;  $P = 0,008$ ). Gli operatori sanitari impegnati in prima linea nella diagnosi, nel trattamento e nella cura dei pazienti COVID-19 erano esposti a un rischio più elevato di sintomi di depressione (OR, 1,52; IC al 95%, 1,11-2,09;  $P = 0,01$ ), ansia (OR, 1,57; IC 95%, 1,22-2,02;  $P < 0,001$ ), insonnia (OR, 2,97; IC 95%, 1,92-4,60;  $P < 0,001$ ) e angoscia (OR, 1,60; IC 95%, 1,25 -2,04;  $P < .001$ ).

Conclusioni e rilevanza: In questa indagine sugli operatori sanitari negli ospedali dotati reparti dedicati ai pazienti COVID-19 a Wuhan e in altre regioni della Cina, i partecipanti hanno riferito di aver provato un forte carico psicologico, in particolare infermieri, operatori di genere femminile, operatori impiegati a Wuhan, e quelli in prima linea, direttamente coinvolti nella diagnosi, nel trattamento e nella cura dei pazienti COVID-19.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202646/>

Dyal JW, Grant MP, et al.

**COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities – 19 States, April 2020.**

**[COVID- 19 tra i lavoratori nelle strutture per la lavorazione di carne e pollame- 19 Stati, Aprile 2020.]** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 8;69(18). doi:10.15585/mmwr.mm6918e3.

Il lavoro in aggregazione può rappresentare un fattore di rischio per la trasmissione di malattie infettive, comprese le malattie respiratorie. SARS-CoV-2, il virus che causa la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), si diffonde principalmente da persona a persona attraverso le goccioline respiratorie. A livello nazionale, l'industria di lavorazione della carne e del pollame che rientra tra le infrastrutture essenziali del settore alimentare negli Stati Uniti d'America, impiega circa 500.000 persone, molte delle quali lavorano in prossimità di altri lavoratori (1). In seguito alle prime segnalazioni di casi di COVID-19 in alcune strutture di lavorazione della carne, agli Stati sono stati chiesti i dati relativi al numero di impianti di lavorazione di carne e pollame colpiti da COVID-19 e al numero di lavoratori con COVID-19 in queste strutture, compresi i decessi. I dati qualitativi raccolti dai Centri per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (CDC) durante le valutazioni in loco e remote sono stati analizzati e sintetizzati. Nel periodo 9-27 aprile, i dati sui casi COVID-19 tra 115 impianti di lavorazione di carne o pollame in 19 Stati sono stati segnalati a CDC. Tra queste strutture, la malattia è stata diagnosticata in 4.913 lavoratori (circa il 3%) e sono stati segnalati 20 decessi correlati a COVID-19. Le criticità riguardo le misure preventive adottate dalla struttura riguardavano la difficoltà nel distanziare i lavoratori ad almeno 2 metri l'uno dall'altro e nell'implementare le linee guida di disinfezione specifiche per COVID-19 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/disinfecting-building-facility.html>). Tra i lavoratori, le difficoltà socioeconomiche potrebbero indurre a lavorare anche durante la malattia soprattutto se sono stati disposti misure che possano incentivare la presenza sul lavoro. I metodi per contrastare la trasmissione all'interno della struttura includono programmi di screening dei sintomi dei lavoratori, politiche che scoraggiano la presenza a lavoro se si manifestano sintomi compatibili con COVID-19 e l'allontanamento sociale da parte dei lavoratori. Anche le misure di controllo della sorgente (come l'uso di maschere di stoffa) e una più accurata disinfezione delle superfici ad alto contatto sono importanti mezzi per prevenire l'esposizione a SARS-CoV-2. Dovrebbero essere considerati anche azioni per limitare la trasmissione nella comunità. Molte di queste misure potrebbero anche ridurre la trasmissione asintomatica e presintomatica. L'attuazione di queste strategie di sanità pubblica aiuterà a proteggere i lavoratori da COVID-19 in questo settore e aiuterà a preservare le infrastrutture di produzione di carne e pollame.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32379731/>

Lan FY, Wei CF, Hsu YT, Christiani DC, Kales SN.

**Work-related COVID-19 transmission in six Asian countries/areas: A follow-up study.**  
**[Trasmissione di COVID-19 lavoro-correlata in 6 Paesi/aree in Asia: uno studio di follow-up]**  
*PLoS One.* 2020;15(5):e0233588. Published 2020 May 19. doi:10.1371/journal.pone.0233588

Obiettivo: ci sono evidenze limitate sulla trasmissione lavoro-correlata nell'emergente pandemia di coronavirus. Lo scopo era di identificare le professioni ad alto rischio per precoce trasmissione locale di coronavirus 2019 (COVID-19).

Metodi: in questo studio osservazionale, abbiamo estratto i casi confermati di COVID-19 dai rapporti delle indagini governative a Hong Kong, Giappone, Singapore, Taiwan, Thailandia e Vietnam. Abbiamo seguito ogni paese/area per 40 giorni dopo il primo caso trasmesso localmente ed escluso tutti i casi importati. Abbiamo definito un possibile caso lavoro-correlato come un lavoratore con evidenza di contatto stretto con un altro caso confermato in occasione di lavoro o di una storia di contatti non noti ma probabile infezione acquisita nel contesto lavorativo (es. tassista dell'aeroporto). Abbiamo calcolato il numero di casi per ciascuna professione e illustrato la distribuzione temporale di tutti i possibili casi lavoro-correlati e dei casi in operatori sanitari (HCW). La distribuzione temporale è stata ulteriormente definita come epidemia precoce (i primi 10 giorni) e epidemia tardiva (dall'11° al 40° giorno).

Risultati: abbiamo identificato 103 possibili casi legati al lavoro (14,9%) su un totale di 690 trasmissioni locali. I cinque gruppi di occupazioni con il maggior numero di casi erano operatori sanitari (22%), conducenti e addetti ai trasporti (18%), addetti ai servizi e alle vendite (18%), addetti alle pulizie e lavoratori domestici (9%) e operatori della pubblica sicurezza (7%). La possibile trasmissione lavoro-correlata ha svolto un ruolo sostanziale nell'epidemia precoce (47,7% dei casi precoci). Le occupazioni a rischio variavano dall'epidemia precoce (prevalentemente addetti ai servizi e vendite, autisti, operai edili e professionisti religiosi) all'epidemia tardiva (prevalentemente operatori sanitari, autisti, addetti alle pulizie e domestici, ufficiali di polizia e professionisti religiosi).  
Conclusioni: la trasmissione correlata al lavoro è considerevole nei primi focolai di COVID-19 e l'elevato rischio di infezione non è limitato agli operatori sanitari. È necessaria l'attuazione di strategie di prevenzione/sorveglianza per le popolazioni lavorative ad alto rischio.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428031/>

**Caring for the Carers of COVID-19.**

**[Prendersi cura di coloro che curano il COVID-19]**

Med Lav. 2020; 111: 166-169. DOI: 10.23749/MDL.V111I3.9871