

Banca bibliografica SARS-CoV-2

Aggiornamento dicembre 2020

Virologia, diagnosi clinica e profilassi

Inquadramento

Da settembre in Italia si è iniziato a parlare di “seconda ondata” ma, come giustamente affermato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dovremmo piuttosto considerarla come una sorta di “stagnazione” della diffusione; non c’è stato infatti un calo dei contagi tale da poter parlare di “ricomparsa”. Il medesimo andamento si è osservato a livello globale e diversi paesi stanno introducendo nuove misure drastiche di confinamento parziale o totale per far fronte al rapido incremento dei casi. La situazione mondiale, aggiornata al 14 dicembre 2020, conta più di 70 milioni di casi e circa 1.6 milioni di morti da inizio pandemia (WHO, 2020)

Molto è stato riportato in letteratura riguardo le complicanze respiratorie di SARS-Cov-2. Al contrario, le manifestazioni extrapolmonari necessitano di ulteriori indagini. AlSamman e coll. nella loro review hanno esaminato 1653 articoli, selezionandone 151, per chiarire alcuni aspetti riguardanti le complicanze ematologiche, cardiache, gastrointestinali, renali, dermatologiche, neurologiche e psichiatriche legate all’infezione da SARS-Cov-2 . Uno studio di Lippi e coll., selezionato nella review, ha evidenziato che i pazienti positivi condividevano anomalie di laboratorio simili fra loro, come diminuzione della conta linfocitaria totale, tempo di protrombina prolungato, livelli elevati di d-dimero e aumento della lattato deidrogenasi (LDH). La linfopenia era presente in una percentuale variabile dal 35% al 75%, l’aumento della LDH dal 27% al 92% e l’aumento del d-dimero dal 36% al 43% dei casi; l’alterazione di tali parametri ematologici risultava essere un reperto frequente, e un indice di gravità del quadro clinico. I pazienti che presentavano linfopenia e/o aumentati livelli di LDH e/o aumento del d-dimero richiedevano cure a livello di terapia intensiva. È stata infine osservata un’associazione statisticamente significativa tra linfopenia e sviluppo di ARDS e una aumentata mortalità intraospedaliera nei pazienti che presentavano valori di d-dimero > 1 µg.

Il danno miocardico acuto, definito dall’aumento e/o diminuzione dei livelli ematici di troponina cardiaca I, è stato segnalato fin dai primi casi di COVID-19 a Wuhan, in Cina. Un recente studio ha evidenziato che il 36% dei pazienti ospedalizzati presentava un danno miocardico e che piccole variazioni di troponina cardiaca correlavano significativamente con la mortalità; maggiore era la variazione di troponina tanto più elevata era la mortalità. Anche l’insufficienza cardiaca era comune nei pazienti positivi deceduti, indipendentemente dalla loro anamnesi cardiovascolare (Chen e coll., 2020; Lala e coll., 2020).

La sintomatologia gastrointestinale, sebbene non rappresenti ad oggi una complicanza fatale per i pazienti positivi, può contribuire in maniera significativa alla morbilità. Dalla review si evince che più della metà dei pazienti positivi manifesta almeno uno dei sintomi gastrointestinali, quali nausea, vomito, diarrea, inappetenza, dolore addominale. Tale sintomatologia può presentarsi prima della comparsa dei tipici sintomi respiratori, o essere addirittura l'unica sintomatologia presente.

Sebbene nelle prime fasi della pandemia non ci fossero prove sufficienti per stabilire che SARS-CoV-2 potesse causare lesioni a livello del rene, recenti analisi hanno evidenziato che il virus può avere un profondo impatto sul sistema renale, tale da renderlo il terzo organo più comunemente danneggiato, dopo i polmoni e il cuore. Sembra che il virus sia in grado di infettare direttamente i tubuli renali e causare danni tubulari acuti con conseguente insufficienza renale, come confermato da reperti autoptici. I dati suggeriscono inoltre che alla disfunzione renale contribuiscano anche la “tempesta di citochine”, le variazioni emodinamiche e la microangiopatia trombotica. La lesione renale acuta (AKI) è un reperto comune nei pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva; questi hanno un rischio statisticamente significativo di sviluppare una malattia renale cronica. Oltre ad essere un fattore predittivo di gravità della malattia, lo sviluppo di lesione renale acuta si associa ad un rischio di mortalità 5,3 volte maggiore, divenendo un importante indicatore prognostico negativo per la sopravvivenza dei pazienti positivi.

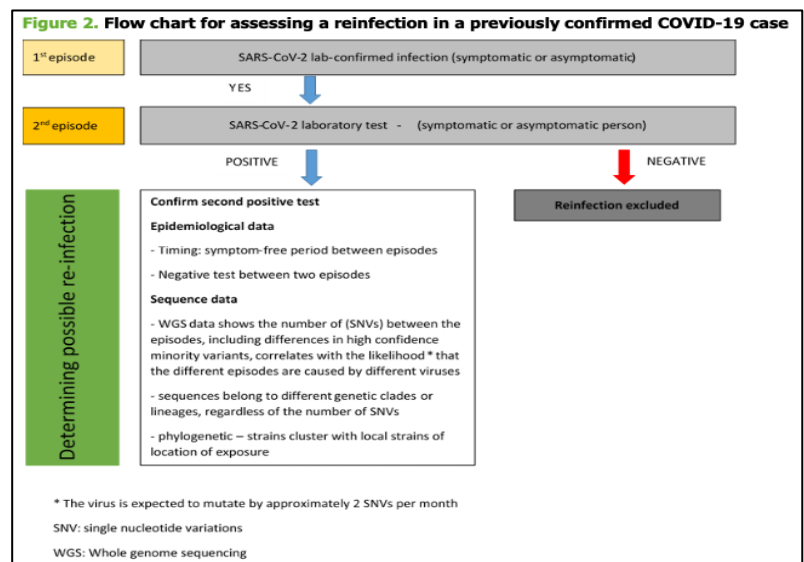
Nonostante non sia ancora chiaro se si tratti di manifestazioni legate all'infezione da SARS-CoV-2 o di reazioni avverse ai farmaci, la letteratura scientifica si sta arricchendo di articoli sulle manifestazioni dermatologiche. Uno studio italiano ha esaminato 88 pazienti positivi e ha osservato manifestazioni cutanee nel 20,4% dei casi: eruzioni cutanee eritematose, orticaria generalizzata e lesioni simili alla varicella (Recalcati, 2020). Sempre più segnalazioni hanno evidenziato la presenza di acrocianosi, soprattutto a livello delle dita dei piedi, verosimilmente legate ad episodi di vasculite COVID-19. Nei quadri più gravi si sono osservati anche episodi di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID). Con l'intento di comprendere, acquisire e condividere le possibili manifestazioni cutanee legate all'infezione, la *Task Force* COVID-19 dell'*American Academy of Dermatology* ha creato un vero e proprio “registro dermatologico COVID-19”.

Riguardo le manifestazioni neurologiche, la letteratura è concorde sul fatto che SARS-CoV-2 riesca a raggiungere il sistema nervoso tramite diverse vie: diffusione ematogena, in maniera diretta attraverso il nervo olfattivo e tramite afferenze vagali. Una volta raggiunto il sistema nervoso, può manifestarsi clinicamente come encefalite virale, malattia cerebrovascolare o portare a sintomi riconducibili al coinvolgimento dei nervi periferici. Sebbene anosmia/iposmia e ageusia/disgeusia siano sintomi comuni, un ampio studio retrospettivo su 221 pazienti positivi per COVID-19 presso l'ospedale Union di Wuhan ha rilevato che oltre il 5% dei pazienti presentava ictus ischemico acuto;

i pazienti erano significativamente più anziani ($71,6 \pm 15,7$ anni vs $52,1 \pm 15,3$ anni; $p < 0,05$) e avevano fattori di rischio cardiovascolare.

Concludendo la disamina della sintomatologia extrapolmonare, meritano un breve accenno le possibili sequele psicologiche. L'impatto psicologico di questa pandemia è probabilmente multifattoriale, dovuto in parte all'autoisolamento, alla paura dell'infezione, all'incertezza, ai problemi finanziari, all'insicurezza del lavoro e alle condizioni di salute mentale preesistenti. Precedenti epidemie hanno avuto un impatto negativo sulla salute psicologica della popolazione. Uno studio prospettico condotto durante l'epidemia di SARS del 2003 a Hong Kong ha dimostrato che stress, disforia, disturbi del sonno e della concentrazione erano molto maggiori tra gli individui infetti rispetto ai controlli e il 25% dei pazienti ha richiesto un follow-up per gli effetti psicologici negativi dell'infezione. A distanza di un anno i sopravvissuti alla SARS hanno iniziato a sviluppare un disagio persistente con un punteggio del 64% superiore alla soglia GHQ12 (questionario per il benessere personale) per la morbilità psichiatrica. Gli operatori sanitari infetti che sono sopravvissuti hanno mostrato livelli di stress significativamente più alti, una maggiore incidenza di depressione e sintomi compatibili con PTSD. Sulla base di questi dati, è possibile presumere che andremo in contro a modelli simili di ansia, depressione e altri sintomi psichiatrici in coloro che sono attualmente affetti da COVID-19 e negli operatori sanitari impegnati in prima linea (AlSamman e coll., 2020).

Il ruolo dell'immunità specifica contro SARS-Cov-2 non è ancora del tutto compreso. Vi è un'intensa discussione su qualità e durata della risposta immunitaria e possibilità di reinfezione. L'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) a fine settembre ha pubblicato una *review* di casi documentati di reinfezione. La revisione della letteratura indica che



European Centre for Disease Prevention and Control, 2020

la maggior parte dei pazienti (>91%) sviluppa una risposta immunitaria a seguito di infezione da SARS-CoV-2; i titoli anticorpali raggiungono il picco dopo 3-4 settimane e rimangono relativamente stabili fino a 4 mesi dopo la diagnosi. L'entità della risposta immunitaria sembra essere associata alla gravità della malattia e ci sono evidenze che l'immunità anticorpale contro il SARS-CoV-2 potrebbe non essere duratura in persone che hanno avuto un'infezione asintomatica o paucisintomatica (in tali soggetti i livelli anticorpali sono significativamente più bassi se paragonati ai pazienti con una

evoluzione più grave di malattia). L'ECDC ha proposto un diagramma di flusso per la valutazione di una possibile reinfezione da SARS-CoV-2 (riportato in figura).

La possibilità di una reinfezione implica che gli individui che si sono infettati una volta non possono essere considerati definitivamente immuni. Anche se finora le reinfezioni confermate sembrano essere eventi molto rari, sono necessari maggiori approfondimenti e tempi di follow-up più lunghi per comprendere meglio la durata dell'immunità, la probabilità e le implicazioni della reinfezione (European Centre for Disease Prevention and Control, 2020).

La TC del torace è considerata la tecnica di routine per la diagnosi radiologica e il monitoraggio della polmonite COVID-19. I pazienti con diagnosi di polmonite COVID-19 generalmente presentano elementi caratteristici alla TC: opacità reticolari smerigliate, reticolazione, consolidamenti subpleurici, ispessimento vascolare e/o bronchiectasie da trazione, con distribuzione periferica, coinvolgimento bilaterale, predominanza polmonare inferiore e distribuzione multifocale. La TC del torace ha elevate specificità e sensibilità riguardo la diagnosi della polmonite COVID-19 ed è utile nello screening precoce di casi altamente sospetti sia sintomatici che asintomatici e prima della conversione da negativo a positivo alla *Real Time-PCR* (RT-PCR). Tuttavia, in diversi studi, un buon numero di pazienti non ha presentato risultati TC anormali; inoltre, il macchinario non è universalmente disponibile nei reparti di emergenza, la metodica comporta un'esposizione a radiazioni non trascurabile e richiede il trasporto del paziente all'unità di radiologia con potenziale esposizione di più persone e necessità di sanificazione della sala dopo l'uso. La crescente frequenza di casi confermati di COVID-19, la sensibilità non ottimale della RT-PCR e la percentuale considerevole di pazienti con polmonite COVID-19 che presenta radiografie toraciche normali all'esordio, rendono necessaria l'introduzione di nuovi strumenti diagnostici altamente sensibili.

L'ecografia polmonare è eseguibile al letto del paziente, non è invasiva e viene utilizzata per valutare e quantificare il numero di linee B, irregolarità pleuriche, noduli e consolidamenti. L'ecografia polmonare rivela artefatti che i medici riconoscono e valutano per effettuare la diagnosi: le linee B sono artefatti lineari verticali che probabilmente rappresentano riverberi ultrasonici generati dai setti interlobulari ispessiti e da altre strutture subpleuriche. La presenza di numerose linee B è considerata il segno ecografico della sindrome interstiziale polmonare e il loro numero aumenta insieme alla diminuzione del contenuto d'aria e all'aumento della densità polmonare. Un pattern bilaterale disomogeneo di più linee B coalescenti e polmone bianco, a volte con aree sparse, caratterizza l'ARDS. Nella pratica clinica, in particolare nel contesto di terapia intensiva, sono stati proposti diversi sistemi di punteggio per quantificare l'entità del coinvolgimento polmonare, in base al numero di zone della parete toracica utilizzate: 4 zone, 6 zone e 8 zone; 12 zone e 14 zone sono adottati principalmente in terapia intensiva. È stato riportato che la sensibilità, la specificità e l'accuratezza

diagnostica dell'ecografia polmonare aumentano con la gravità della polmonite COVID-19 rispetto alla TC del torace. Rispetto alla TC, quindi, l'ecografia polmonare presenta diversi vantaggi: consente la valutazione al letto del paziente, riduce la durata della permanenza del paziente al pronto soccorso (riducendo l'esposizione degli operatori sanitari ai pazienti infetti), elimina l'esposizione alle radiazioni, è facilmente applicabile in contesti con poche risorse e può essere ripetuta durante il follow-up a basso costo. Recentemente, un gruppo italiano ha proposto una standardizzazione per l'uso internazionale dell'ecografia polmonare nella gestione dei pazienti con COVID-19, con l'impiego di una terminologia ben convalidata relativa agli artefatti e standard clinici oggettivi per l'interpretazione delle caratteristiche dell'imaging. Come tutte le tecniche operatore-dipendente, per evitare errori diagnostici, l'ecografia polmonare deve essere utilizzata solo da utenti adeguatamente formati (Allinovi e coll., 2020).

Con il passare dei mesi è divenuto chiaro che in alcuni pazienti i sintomi possono persistere per settimane o addirittura mesi. Segni e sintomi che si sviluppano durante o dopo un'infezione coerente con il COVID-19, che si protraggono per più di 12 settimane e non sono spiegati da una diagnosi alternativa, sono stati definiti dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), dalla *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e dal *Royal College of General Practitioners* (RCGP) come "sindrome post-COVID". Questa condizione si presenta di solito con sintomi che possono variare e persistere nel tempo, interessando gran parte di organi e apparati; tra questi si annoverano dolore generalizzato, dispnea, astenia, temperatura elevata persistente e problemi psichiatrici. Da questo presupposto il *National Health Service* (NHS) inglese ha emanato delle linee guida per assistere i sistemi sanitari locali nell'istituzione di cliniche multidisciplinari di valutazione post-COVID per il follow-up dei pazienti con sintomi a lungo termine. Il documento dell'NHS è in continuo aggiornamento e potrebbe subire delle modifiche nel caso venissero emesse nuove linee guida da parte del NICE/SIGN/RCGP (con riferimento alle linee guida della *British Thoracic Society*). Le versioni costantemente aggiornate della guida sono consultabili sul sito: <https://www.england.nhs.uk/> (National Health Service, 2020).

Negli ultimi mesi le speranze e l'attenzione di tutto il mondo si sono concentrate sulla ricerca di un vaccino in grado di prevenire e mitigare morbilità e mortalità causate dall'infezione da SARS-CoV-2.

Vari vaccini candidati sono in fase di approvazione, inclusi vaccini a base di acidi nucleici, vaccini con virus attenuato/inattivato, vaccini a base di proteine ricombinanti e vaccini a vettore virale. Per tutti è prevista la somministrazione per via intramuscolare, dal momento che l'attenzione è rivolta principalmente alla valutazione delle risposte immunitarie ematiche piuttosto che a quelle sulle superfici mucose, anche se diverse formulazioni di vaccini intranasali sono in corso di studio.

Ad agosto 2020 in diversi Paesi sono stati avviati studi clinici di fase 3 su alcuni vaccini candidati, con lo scopo di valutarne l'efficacia, definita dalla *Food and Drug Administration* americana come lo sviluppo di immunità in almeno il 50% delle persone vaccinate. Vista l'urgenza della distribuzione dei vaccini, questi studi avranno una durata temporale limitata e di conseguenza uno scarso potere statistico per quanto riguarda la determinazione della sicurezza e in particolare degli eventi avversi non comuni. Un altro punto da considerare è la possibilità di mutazione di SARS-CoV-2: lo sviluppo del vaccino potrebbe essere ostacolato qualora il virus riuscisse a sfuggire all'immunità sviluppata verso la glicoproteina spike, obiettivo di tutti i vaccini attualmente in studio. La glicoproteina spike è formata da due subunità, S1 N-terminale e S2 C-terminale; la subunità S1 possiede un dominio di legame del recettore (RBD), che media il legame virale ai recettori ACE2 sulle cellule dell'ospite e costituisce il bersaglio principale degli anticorpi neutralizzanti.

Esaminiamo ora i vaccini candidati attualmente in fase 3 di sperimentazione.

Vaccini attenuati o inattivati: viene inoculata per via intramuscolare una delle due versioni di Sars-Cov-2, attenuata o inattivata, per indurre una risposta immunitaria con anticorpi neutralizzanti. Tra i lati positivi c'è il fatto che si tratta di un metodo tradizionale, ben conosciuto, che comporta una buona stimolazione dell'immunità e non necessita di laboratori sofisticati. Di contro, è necessario avere una quantità importante di virus per produrre il vaccino e, nel caso del vaccino con virus attenuato, non è possibile somministrarlo negli immunodepressi. Tra i vaccini inattivati ci sono quelli prodotti da *Sinopharm* e *Sinovac*. Il primo richiede due somministrazioni, una al giorno 0 e una al giorno 28 ed è già in uso da luglio 2020 in Cina prima dell'inizio della fase 3. La *Sinopharm* sta testando due vaccini adiuvati con allume e la metodica di somministrazione più efficace sembra essere quella che prevede una somministrazione al giorno 0 e una al giorno 21.

Vaccini proteici: si ricorre direttamente a proteine virali ricombinanti, in questo caso la glicoproteina spike. Si inietta la proteina intera o un suo frammento o particelle virali sintetiche (*Virus like proteins* - *Vlp*) insieme ad un adiuvante (squalene). Il vantaggio maggiore è dato dalla conoscenza approfondita di questa tecnica, da cui derivano un'elevata sicurezza e costi di produzione contenuti. Tra gli svantaggi si annovera la necessità di utilizzare adiuvanti e l'eventualità che la risposta immunitaria non sia di lunga durata. Un esempio di questo tipo di vaccino attualmente in fase 3 è quello prodotto da *Novavax*, che utilizza nanoparticelle proteiche spike ricombinanti con adiuvante Matrix-M1 in due dosi al giorno 0 e al giorno 21.

Vaccini a vettore virale: Un virus innocuo (adenovirus) viene inoculato e, infettando le cellule dell'ospite, porta l'informazione genetica per la produzione della glicoproteina spike. Tra i pro c'è lo sviluppo di un'immunità sia umorale che cellulare molto forte, tuttavia l'efficacia è limitata da una preesistente immunità verso gli adenovirus umani, motivo per cui in alcuni casi si utilizzano

adenovirus di scimpanzé. Inoltre, quando è prevista la somministrazione di due dosi, occorre utilizzare due diversi adenovirus in quanto l'organismo sviluppa immunità verso il primo adenovirus che viene iniettato. Tra questi ci sono i vaccini prodotti da *Astrazeneca*, *Johnsson & Johnsson*, *Gamaleya* (Sputnik V) e *CanSino*. Quello prodotto da *Astrazeneca*, in collaborazione con l'università di Oxford, utilizza come vettore un adenovirus di scimpanzé con dosi somministrate a 0 e a 28 giorni e richiede refrigerazione; il vaccino di *Johnsson & Johnsson* impiega un adenovirus sierotipo 26 e richiede una sola dose da conservare a 2-8° C. Lo Sputnik V usa due sierotipi di adenovirus ricombinante, il 5 e il 26, e prevede che il vaccino basato sull'adenovirus Ad26 venga utilizzato per la prima dose e il vaccino basato sull'adenovirus Ad5 venga utilizzato il 21° giorno per potenziare la risposta immunitaria; la conservazione deve avvenire a una temperatura di 2-8° C. Infine, il vaccino prodotto da *CanSino* usa l'adenovirus ricombinante con sierotipo 5 in un'unica somministrazione.

Vaccini ad acidi nucleici: il frammento di codice (mRNA) necessario per la produzione della proteina spike viene trasportato all'interno delle cellule tramite liposomi o nanoparticelle. Si tratta di un metodo innovativo, rapido ed economico, che comporta la possibilità di modificare facilmente la sequenza dell'mRNA qualora il virus mutasse. I limiti di questo tipo di vaccino sono l'eventualità di una scarsa risposta immunitaria e la necessità di conservazione a una temperatura molto al di sotto dello 0. Quello prodotto da *Moderna* prevede due dosi a distanza di 4 settimane l'una dall'altra e una temperatura di conservazione di -20° C. Il vaccino di *Pfizer-BioNTech*, recentemente distribuito in USA e Gran Bretagna, si somministra in due dosi a distanza di 21 giorni e si conserva a una temperatura di -80° C (*Poland e coll., 2020*).

Per far fronte all'emergenza, l'Italia ha acquistato più di 200 milioni di dosi di diversi vaccini.

Bibliografia

Allinovi M, Parise A, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, Franci A, Gigliotti F, Amadasi S, Delmonte D, Parri N, Mangia A. Lung Ultrasound May Support Diagnosis and Monitoring of COVID-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol.* 2020 Nov;46(11):2908-2917. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.018.

AlSamman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, Pourmand A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *Am J Emerg Med.* 2020 Nov;38(11):2444-2454. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.054.

European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV: considerations for public health response: ECDC; 2020.

National Guidance for post-COVID syndrome assessment clinics. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/national-guidance-for-post-covid-syndrome-assessment-clinics/>.

Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Available online at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed December 14, 2020).

Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* 2020 Nov 14;396(10262):1595-1606. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32137-1. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065034; PMCID: PMC7553736.

Articoli in evidenza

AlSamman, M., Caggiula, A., Ganguli, S., Misak, M., & Pourmand, A.

Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review

[Presentazioni non respiratorie di COVID-19, una revisione clinica]

American Journal of Emergency Medicine (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.054>

Introduzione: La sindrome respiratoria acuta grave da SARS-CoV-2 è una sindrome virale altamente infettiva che attualmente minaccia milioni di persone in tutto il mondo. È ampiamente riconosciuta come una malattia dell'apparato respiratorio, che si presenta con febbre, tosse e difficoltà respiratoria. Tuttavia, in letteratura sono state descritte numerose manifestazioni extrapolmonari.

Obiettivo: In questa revisione, cerchiamo di fornire un riepilogo completo delle manifestazioni ematologiche, gastroenterologiche, renali, dermatologiche, neurologiche e psicologiche di COVID-19.

Discussione: Le presentazioni ematologiche di COVID-19 includono anomalie di laboratorio come diminuzione della conta totale dei linfociti, prolungamento del tempo di protrombina (PT), aumento del d-dimero e aumento della lattato deidrogenasi (LDH). Molti di questi risultati sono associati ad un aumento della mortalità tra i pazienti infetti. I sintomi gastrointestinali più comuni includono nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. La presenza di RNA virale nelle feci del paziente suggerisce inoltre la possibilità di ulteriori test diagnostici per la rilevazione di COVID-19. Sono stati osservati reperti nefrologici come proteinuria, ematuria e livelli elevati di BUN e creatinina. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con COVID-19 che hanno sviluppato un danno renale acuto (AKI) avevano un rischio maggiore di mortalità. Il virus può anche presentarsi con sintomi cutanei come eruzioni cutanee eritematose, orticaria e lesioni simili alla varicella. In letteratura sono stati descritti anche sintomi neuropsichiatrici, i pazienti possono mostrare reperti compatibili con encefalite virale, malattia vascolare cerebrale, disturbi dei nervi periferici e psicosi.

Conclusione: Sebbene COVID-19 si presenti principalmente con sintomi respiratori, le manifestazioni extra-polmonari del virus sono imprevedibili e varie. Una migliore comprensione e consapevolezza di questi sintomi potrebbe portare ad una diagnosi più precisa, ad un più rapido trattamento ed isolamento dei pazienti con una minore diffusione della malattia.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039218/>

Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response

[La reinfezione con SARS-CoV-2: considerazioni per la risposta sanitaria pubblica]

European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm, 2020.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>

Casi con sospetta o possibile reinfezione da SARS-CoV-2 sono stati recentemente segnalati in diversi Paesi. In molti di questi casi, è incerto se il test di reazione a catena della polimerasi (PCR) dell'individuo sia rimasto positivo per un lungo periodo di tempo dopo il primo episodio di infezione o se rappresenti una vera e propria reinfezione. Lo scopo di questa breve valutazione è di chiarire le caratteristiche e la frequenza della reinfezione da SARS-CoV-2 confermata in letteratura, di riassumere i risultati dell'infezione da SARS-CoV-2 e lo sviluppo di anticorpi e di considerare le seguenti questioni:

- Come si può identificare una reinfezione da SARS-CoV-2?
- Quanto sono comuni le reinfezioni della SARS-CoV-2?
- Cosa si sa sul ruolo della reinfezione nella trasmissione successiva?
- Cosa significano queste osservazioni per l'immunità acquisita?

Infine, vengono proposte opzioni per la risposta in materia di sanità pubblica.

Questioni da considerare

- Alcuni pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio sono stati identificati come positivi alla PCR per periodi di tempo prolungati dopo l'infezione e la guarigione clinica.
- La durata della rilevazione dell'RNA virale (identificazione dell'RNA virale attraverso il test PCR in un paziente) si è dimostrata variabile, con la rilevazione dell'RNA nei campioni delle vie respiratorie superiori fino a 104 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.
- Da notare che sono stati segnalati anche pazienti con test PCR intermittenti negativi, soprattutto quando la concentrazione del virus nel materiale campionato diventa bassa o è intorno al limite di rilevazione di un test.
- È importante notare che l'identificazione della SARS-CoV-2 RNA attraverso la PCR (cioè la dispersione di RNA virale) non equivale alla presenza di un virus vitale e infettivo all'interno di un paziente.
- Ulteriori problemi per classificare i casi sospetti come reinfezioni "confermate" sono stati l'assenza di risultati di test e la mancanza di sequenziamento genetico. La conferma è ulteriormente complicata perché non sono ancora stati stabiliti criteri comuni per l'identificazione delle reinfezioni.
- Come descritto di seguito, devono essere eseguiti ulteriori test per verificare la presenza di virus vitali, e quando si considera la situazione di un singolo paziente, i risultati dei test devono essere interpretati in combinazione con ulteriori caratteristiche epidemiologiche e cliniche.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>

Allinovi, M., Parise, A., Giacalone, M., Amerio, A., Delsante, M., Odone, A., Franci, A., Gigliotti, F., Amadasi, S., Delmonte, D., Parri, N., & Mangia, A.

Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of covid-19 pneumonia

[L'ecografia polmonare può supportare la diagnosi e il monitoraggio della polmonite da COVID-19]

Ultrasound in Medicine & Biology, (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.018>

La sindrome respiratoria acuta grave da SARS-CoV-2 è caratterizzata da polmonite grave e/o sindrome da distress respiratorio acuto in circa il 20% dei pazienti infetti. La tomografia computerizzata (TC) è la tecnica di imaging di routine per la diagnosi e il monitoraggio della polmonite COVID-19. La TC del torace ha un'elevata sensibilità per la diagnosi di COVID-19, ma non è universalmente disponibile, richiede che un paziente infetto o instabile venga spostato all'unità di radiologia con potenziale esposizione di più persone, richiede un'adeguata sanificazione della stanza della TC dopo l'uso ed è poco utilizzata nei bambini e nelle donne in gravidanza a causa dei rischi per l'esposizione alle radiazioni. L'elevata frequenza di casi COVID-19 è sorprendente, rendendo necessari nuovi strumenti diagnostici sensibili per guidare la pratica clinica. L'ecografia polmonare (EP) è una tecnica emergente non invasiva che viene utilizzata per diagnosticare la sindrome polmonare interstiziale attraverso la valutazione e la quantificazione del numero di linee B, irregolarità pleuriche, noduli e consolidamenti, utilizzabile anche al letto del paziente. Nei pazienti con polmonite da COVID-19, la EP rivela un modello tipico di sindrome polmonare interstiziale diffusa, caratterizzata da linee B bilaterali multiple o confluenti con aree risparmiata, ispessimento della linea pleurica con irregolarità e consolidamenti periferici. Si è scoperto che la EP è uno strumento promettente per la diagnosi della polmonite COVID-19, i risultati sono grossomodo sovrapponibili con quelli della TC del torace. Rispetto alla TC, la EP presenta molti altri vantaggi, come la mancanza di esposizione alle radiazioni, la ripetibilità al posto letto durante il follow-up, il basso costo e l'applicazione più semplice in contesti con scarse risorse. Di conseguenza, la EP può diminuire l'utilizzo delle risorse di diagnostica per immagini convenzionali (TC e radiografia del torace). La EP può aiutare nella diagnosi precoce, nelle decisioni terapeutiche e nel monitoraggio del follow-up della polmonite COVID-19, in particolare nel contesto delle terapie intensive, nelle donne in gravidanza, nei bambini e nei pazienti in aree con alti tassi di trasmissione comunitaria.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807570/>

National Health Service (NHS)

National Guidance for post-COVID syndrome assessment clinics.

[Guida nazionale di valutazione della sindrome post-COVID per le cliniche]

National Health Service, (2020). <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/national-guidance-for-post-covid-syndrome-assessment-clinics>

Lo scopo di questo documento è fornire indicazioni per la messa in atto di specifiche misure per assistere i sistemi sanitari locali nell'istituzione di cliniche per la valutazione post-COVID, che si occupino di pazienti che manifestano effetti sulla salute a lungo termine a seguito di infezione da COVID-19. Tali cliniche offriranno valutazioni fisiche, cognitive e psicologiche con l'obiettivo di fornire servizi adeguati per tutti coloro che ne hanno bisogno, siano essi ricoverati in ospedale o meno e indipendentemente dal fatto che abbiano ricevuto una diagnosi clinica o laboratoristica.

Questa guida riguarda i pazienti che soddisfano la definizione di "sindrome post-COVID". Il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e il *Royal College of General Practitioners* (RCGP) hanno definito la "sindrome post-COVID" come un insieme di segni e sintomi che si sviluppano durante o dopo un'infezione da COVID-19 che si protragga per più di 12 settimane e non sono spiegati da una diagnosi alternativa. La condizione si presenta di solito con gruppi di sintomi, spesso sovrapposti, che possono cambiare nel tempo e possono interessare qualsiasi sistema dell'organismo. Molte persone con sindrome post-COVID possono presentare dolore generalizzato, astenia, temperatura elevata persistente e problemi psicologici.

<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/national-guidance-for-post-covid-syndrome-assessment-clinics>

Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G., & Kennedy, R. B.

SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates.

[Immunità SARS-CoV-2: revisione e domande ai candidati vaccini di fase 3]

Lancet, (2020). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1)

Per capire la patogenesi della malattia e l'utilità delle “terapie ponte”, come le globuline iperimmuni e il plasma umano, e per lo sviluppo di vaccini e di anticorpi monoclonali, è fondamentale comprendere la risposta immunitaria dell'organismo alla sindrome e respiratoria acuta grave da Coronavirus 2. Solo 11 mesi fa, la tela che chiamiamo COVID-19 era vuota. Scienziati di tutto il mondo hanno lavorato in collaborazione per riempire questa tela bianca. In questa recensione, discutiamo riguardo a ciò che è attualmente noto sulle risposte immunitarie umorali e cellulari umane alla sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 e correliamo questa conoscenza ai vaccini COVID-19 attualmente in studi clinici di fase 3.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065034/>

Diagnosi di laboratorio

Inquadramento

Nel periodo intercorso dal precedente aggiornamento, nel nostro Paese è stata osservata una nuova fase incrementale nel numero di infezioni da SARS-CoV-2, di entità ancora più importante di quanto avvenuto nella prima fase pandemica, raggiungendo i 40 mila casi giornalieri nella seconda settimana di novembre, con focolai epidemici diffusi in tutta la penisola. Dall'esordio della pandemia i test diagnostici sono stati fondamentali per l'identificazione e la pronta assistenza medica dei casi, per la protezione degli operatori sanitari e di altre categorie lavorative essenziali, e, in generale, per permettere tutti gli sforzi compiuti per contenere la diffusione della malattia. Tuttavia, la richiesta di test per la diagnosi COVID-19 ha sovraccaricato l'industria diagnostica a livello globale, inclusi i grandi laboratori centrali, i produttori di strumenti diagnostici, i fornitori di reagenti e materiali di consumo necessari per la loro esecuzione. Anche nel corso della seconda ondata epidemica sono state riscontrate carenze di materiali necessari per i test, limitazioni di accessibilità ai test, particolarmente in alcune parti del paese, e ritardi nell'ottenimento dei risultati. Con una circolazione virale di tale entità, l'individuazione precoce dei casi sospetti e la pronta capacità di *testing* di tali soggetti risultano ancora più dirimenti, particolarmente in ambito occupazionale. In questo scenario, la principale novità in tema di diagnostica, come riportato recentemente dalla *National Academies of Sciences*, è rappresentata da nuovi test *Point-of-Care* (POC), test rapidi utilizzabili direttamente nel punto di assistenza. Sono state sviluppate due tipologie di test a lettura rapida:

- test basati su amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), come avviene nel test molecolare RT-PCR, ma che possono essere effettuati direttamente presso il punto di cura eseguiti su piattaforme mobili tramite amplificazione isoterma (es. *Loop-mediated isothermal amplification - LAMP*). Di particolare innovazione, sono stati sviluppati test che utilizzano la tecnologia CRISPR (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), simili ai NAAT convenzionali ma che utilizzano un metodo di rilevamento diverso dipendente dal riconoscimento dell'RNA virale da parte di un enzima CRISPR seguito dalla degradazione collaterale di una sequenza di segnale di RNA, piuttosto che dall'amplificazione degli acidi nucleici. Brandsma e colleghi hanno dimostrato che una combinazione di queste due metodiche migliora l'accuratezza diagnostica ottenuta dall'utilizzo delle singole, ottenendo una sensibilità simile e una specificità maggiore rispetto allo standard diagnostico RT-PCR, con gli evidenti benefici legati alla portabilità e rapidità di questa metodica innovativa.

- test POC rapidi basati sul rilevamento dell'antigene virale. Rilevano il rivestimento proteico che

circonda il genoma dell'RNA del virus SARS-CoV-2. I test antigenici forniscono tempi di risposta rapidi, sono economici e relativamente facili da produrre in scala, e pertanto il loro utilizzo si è rapidamente diffuso sul territorio. Tuttavia, l'accuratezza sul campo dei test antigenici, informazione fondamentale per il loro corretto impiego, non è ancora del tutto nota. Secondo una recente revisione sistematica Cochrane che ha valutato l'accuratezza diagnostica dei test rapidi antigenici, la sensibilità varia notevolmente da uno studio all'altro (dallo 0% al 94%) con una sensibilità media del 56,2% (95% CI 29,5-79,8%) e una specificità media 99,5% (95% CI 98,1%-99,9; sulla base di 8 valutazioni effettuate in 5 studi su 943 campioni). Gli Autori evidenziano l'urgenza di effettuare necessarie valutazioni prospettiche e comparative di test rapidi per l'infezione da SARS-CoV-2 in contesti clinicamente rilevanti. Nonostante la ridotta sensibilità mostrata da questa metodica, l'utilizzo di tali test potrebbe essere indicato per lo *screening* di popolazioni lavorative: come suggerito da Larremore e colleghi, mentre l'efficacia dei test diagnostici per malattia, effettuati su soggetti sintomatici, necessitano di un'elevata accuratezza e sensibilità, seppure con tempi di processazione non rapidi, l'efficacia dello *screening* di soggetti asintomatici dipende soprattutto dalla rapidità di ottenimento dei risultati e dalla frequenza di esecuzione di test periodici, piuttosto che dalla sensibilità.

A tal proposito, si ricorda che anche l'attuale standard diagnostico utilizzato per la rilevazione di SARS-CoV-2, il test molecolare RT-PCR, presenta dati di accuratezza diagnostica sul campo non ottimali: George e colleghi hanno evidenziato, tra operatori sanitari sintomatici testati con RT-PCR eseguito su un singolo campione rinofaringeo, un valore predittivo negativo dell'80%, ovvero, un operatore sanitario su 5 è risultato un falso negativo.

Una possibile ulteriore strategia indagata per ottimizzare le risorse diagnostiche, ampliare il numero di test effettuati, e ridurre il *turnaround time* (tempo dal campionamento alla trasmissione del risultato al paziente) senza sacrificare l'accuratezza dove la prevalenza dell'infezione è bassa, è rappresentato dal *pooling* (combinazione) di test. In contesti a bassa prevalenza di infezioni da SARS-CoV-2, Mutesa e coautori hanno mostrato in uno studio *proof of concept* come combinazioni fino a 100 campioni possano mantenere la sensibilità del test RT-PCR utilizzato con finalità di *screening*, con un'importante riduzione delle risorse necessarie.

Infine, sono stati eseguiti ulteriori approfondimenti sui test sierologici, con implicazioni sull'interpretazione dei risultati, sul significato clinico e sulla durata del titolo anticorpale anti-SARS-CoV-2. In particolare, Milani e colleghi hanno dimostrato come in una coorte di soggetti con pregressa infezione asintomatica, la maggioranza non abbia presentato un titolo anticorpale misurabile dopo 8 settimane.

Bibliografia

- Brandsma E, Verhagen HJMP, van de Laar TJW, Claas ECJ, Cornelissen M, van den Akker E. Rapid, sensitive and specific SARS coronavirus-2 detection: a multi-center comparison between standard qRT-PCR and CRISPR based DETECTR. *J Infect Dis.* 2020 Oct 10;jiaa641. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa641>.
- Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeftang MMG, Spijker R, Van den Bruel A. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD013705 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705>.
- George B, McGee J, Giangrasso E, Finkelstein S, Wu S, Glatt AE. What Is the Predictive Value of a Single Nasopharyngeal SARS-CoV-2 PCR Swab Test in a Patient With COVID-Like Symptoms and/or Significant COVID-19 Exposure? *Open Forum Infect Dis.* 2020 Sep 1;7(10):ofaa399. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa399>.
- Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, Tambe M, Mina MJ, Parker R. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv.* 2020 Nov 20:eabd5393. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd5393>.
- Milani GP, Dioni L, Favero C, Cantone L, Macchi C, Delbue S, Bonzini M, Montomoli E, Bollati V; UNICORN Consortium. Serological follow-up of SARS-CoV-2 asymptomatic subjects. *Sci Rep.* 2020 Nov 18;10(1):20048. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77125-8>.
- Mutesa L, Ndishimye P, Butera Y, Souopgui J, Uwineza A, Rutayisire R, Ndoricimpaye EL, Musoni E, Rujeni N, Nyatanyi T, Ntagwabira E, Semakula M, Musanabaganwa C, Nyamwasa D, Ndashimye M, Ujeneza E, Mwikarago IE, Muvunyi CM, Mazarati JB, Nsanzimana S, Turok N, Ndifon W. A pooled testing strategy for identifying SARS-CoV-2 at low prevalence. *Nature.* 2020 Oct 21. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2885-5>.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. Rapid Expert Consultation on Critical Issues in Diagnostic Testing for the COVID-19 Pandemic (November 9, 2020). Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25984>.

Articoli in evidenza

Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, Tambe M, Mina MJ, Parker R.

Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening.

[La sensibilità del test è secondaria alla frequenza e al tempo di risposta per lo screening di COVID-19.]

Sci Adv. 2020 Nov 20:eabd5393. doi: 10.1126/sciadv.abd5393.

La pandemia di COVID-19 ha creato una crisi di sanità pubblica. Poiché SARS-CoV-2 può diffondersi da individui con infezioni pre-sintomatiche, sintomatiche e asintomatiche, la riapertura delle società e il controllo della diffusione del virus saranno facilitati da robuste strategie di *screening* della popolazione, per le quali i test per la rilevazione del virus saranno spesso fondamentali. Dopo l'infezione, gli individui subiscono un periodo di incubazione durante il quale i titoli virali sono di solito troppo bassi per essere rilevati, seguito da una crescita virale esponenziale, che porta ad un picco di carico virale e di infettività, e terminando con un calo dei livelli virali e con la *clearance*. In considerazione dell'andamento della cinetica della carica virale, gli Autori hanno creato un modello per valutare l'efficacia dello *screening* ripetuto della popolazione considerando la sensibilità dei test, la frequenza e il tempo trascorso dal campionamento alla segnalazione della risposta. Questi risultati dimostrano che uno *screening* efficace dipende in gran parte dalla frequenza del test e dalla velocità di segnalazione del risultato, ed è solo marginalmente migliorato dall'elevata sensibilità del test. Pertanto, si può concludere che lo *screening* dovrebbe dare priorità all'accessibilità, alla frequenza e al tempo campione-risposta; i limiti analitici di rilevazione dovrebbero essere secondari.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33219112/>

Mutesa L, Ndishimye P, Butera Y, Souopgui J, Uwineza A, Rutayisire R, Nduricimpaye EL, Musoni E, Rujeni N, Nyatanyi T, Ntagwabira E, Semakula M, Musanabaganwa C, Nyamwasa D, Ndashimye M, Ujeneza E, Mwikarago IE, Muvunyi CM, Mazarati JB, Nsanzimana S, Turok N, Ndifon W.

A pooled testing strategy for identifying SARS-CoV-2 at low prevalence.

[Una strategia di test raggruppata per identificare SARS-CoV-2 a basse prevalenze.]

Nature. 2020 Oct 21. doi:10.1038/s41586-020-2885-5.

La soppressione delle infezioni da SARS-CoV-2 richiederà probabilmente la rapida identificazione e l'isolamento degli individui infettati dal virus su base continuativa. I test RT-PCR sono accurati ma costosi, rendendo oneroso l'esecuzione di test ripetuti con regolarità di ogni individuo. La riduzione dei costi può essere ottenuta mettendo in comune (o combinando) i sottocampioni e testandoli in gruppi. Occorre trovare un equilibrio tra l'aumento delle dimensioni del gruppo e il mantenimento della sensibilità del test, poiché la diluizione del campione aumenta la probabilità di risultati di test falsi negativi per individui con una bassa carica virale al momento del test. Allo stesso modo, la riduzione al minimo del numero di test per ridurre i costi deve essere bilanciata con la riduzione al minimo dei tempi di esecuzione del test, per ridurre la diffusione dell'infezione. Viene proposto un algoritmo di *pooling* dei sottocampioni basato sulla geometria di un ipercubo che, a bassa prevalenza di infezioni, identifica accuratamente gli individui infettati da SARS-CoV-2 in un numero ridotto di test e pochi cicli di test. Si discute la dimensione ottimale del gruppo e si spiega perché, data la natura altamente infettiva della malattia, si preferiscono ricerche virali in gran parte parallele. Vengono riportati esperimenti di *proof-of-concept* in cui è stato rilevato un sottocampione positivo anche se diluito 100 volte con sottocampioni negativi (paragonato alle diluizioni di 30-48 volte descritte negli studi precedenti). Viene quantificata la perdita di sensibilità dovuta alla diluizione e discussa come questa possa essere mitigata, ad esempio, da frequenti ripetizioni dei test di gruppo. Con l'uso di questi metodi, il costo dei test di massa potrebbe essere ampiamente ridotto. A bassa prevalenza, i costi diminuiscono in proporzione approssimativa alla prevalenza. L'uso di test di gruppo su larga scala per monitorare in maniera attenta e continua i tassi di infezione in una popolazione, insieme all'isolamento rapido ed efficace delle persone con infezioni da SARS-CoV-2, fornisce un percorso promettente verso il controllo a lungo termine della malattia COVID-19.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086375/>

George B, McGee J, Giangrasso E, Finkelstein S, Wu S, Glatt AE.

What Is the Predictive Value of a Single Nasopharyngeal SARS-CoV-2 PCR Swab Test in a Patient With COVID-Like Symptoms and/or Significant COVID-19 Exposure?

[Quale è il valore predittivo di un singolo test SARS-CoV-2 PCR su tampone rinofaringeo in un paziente con sintomi compatibili con COVID-19 e/o esposizione significativa a COVID-19?]

Open Forum Infect Dis. 2020 Sep 1;7(10):ofaa399. doi: 10.1093/ofid/ofaa399.

Utilizzando i risultati di test RT-PCR e i successivi titoli anticorpali, si riportano le caratteristiche di un test di screening RT-PCR per SARS-CoV-2 tra operatori ospedalieri. Il test RT-PCR è risultato essere sensibile all'87% e specifico al 97%, con un valore predittivo positivo di 0,98 e un valore predittivo negativo di 0,80.

L'elevato VPP osservato in questo studio rafforza il razionale di utilizzare test PCR per l'identificazione di nuovi casi attivi. Tuttavia, un quinto (20,5%) del personale sintomatico o significativamente esposto è stato erroneamente etichettato come non infetto da SARS-CoV-2 dopo un singolo tampone nasofaringeo negativo. Ciò potrebbe essere dovuto a una carica virale non rilevabile al momento dello screening, a una tecnica di raccolta non accurata e a una scarsa qualità del campione raccolto.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062799/>

Milani GP, Dioni L, Favero C, Cantone L, Macchi C, Delbue S, Bonzini M, Montomoli E, Bollati V; UNICORN Consortium.

Serological follow-up of SARS-CoV-2 asymptomatic subjects.

[*Follow-up* sierologico di soggetti asintomatici con SARS-CoV-2.]

Sci Rep. 2020 Nov 18;10(1):20048. doi: 10.1038/s41598-020-77125-8.

I sintomi causati da SARS-CoV-2 non sono specifici e possono variare dalla presentazione asintomatica alla polmonite severa. I soggetti asintomatici portatori di SARS-CoV-2 spesso rimangono non diagnosticati ed è attualmente discusso se sviluppino immunoglobuline (Ig) e per quanto tempo persistano. Lo scopo di questo studio è di indagare lo sviluppo e la persistenza degli anticorpi contro SARS-CoV-2 nei soggetti asintomatici infettati dal virus. Questo studio di follow-up è stato eseguito sui 31 soggetti asintomatici che hanno presentato esito positivo al tampone nasale o alla sierologia contro SARS-CoV-2 (Ig contro Spike-RBD) nella prima parte dello studio UNICORN (marzo 2020) volto ad attestare contatti precedenti o correnti con il virus nel personale dell'Università di Milano. Otto settimane dopo la prima misurazione di Ig, questi soggetti sono stati invitati a donare un secondo campione di sangue per il test degli anticorpi sierici (IgM, IgG e anticorpi totali) e a compilare un questionario strutturato. Circa l'80% dei soggetti asintomatici non ha presentato immunoglobuline circolanti contro SARS-CoV-2 dopo 8 settimane da un tampone nasale positivo contro il virus. Inoltre, in oltre 40% di questi soggetti, non sono mai state riscontrate Ig contro SARS-CoV-2. Infine, circa due terzi dei soggetti con immunoglobuline alla valutazione basale non presentavano IgG contro la SARS-CoV-2 dopo 8 settimane. La maggior parte dei soggetti che hanno sviluppato un'infezione asintomatica da SARS-CoV-2 non presenta anticorpi contro la proteina RBD-spike dopo 8 settimane di follow-up. Questi dati dovrebbero essere presi in considerazione per l'interpretazione delle evidenze sierologiche emergenti su SARS-CoV-2.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33208819/>

Brandsma E, Verhagen HJMP, van de Laar TJW, Claas ECJ, Cornelissen M, van den Akker E.

Rapid, sensitive and specific SARS coronavirus-2 detection: a multi-center comparison between standard qRT-PCR and CRISPR based DETECTR.

[Rilevazione di SARS-CoV-2 rapida, sensibile e specifica: una comparazione multi-centrica tra lo standard qRT-PCR e DETECTR basato su CRISPR.]

J Infect Dis. 2020 Oct 10;jiaa641. doi: 10.1093/infdis/jiaa641.

I recenti progressi nella diagnostica basata su CRISPR suggeriscono che il DETECTR, una combinazione di amplificazione isoterma mediata da loop di trascrizione inversa (RT-LAMP) e la successiva attivazione della nucleasi Cas12 spettatore (*bystander*) da parte dell'*amplicon* che colpisce i complessi ribonucleoproteici, potrebbe essere un'alternativa più veloce ed economica alla qRT-PCR senza sacrificare la sensibilità/specificità.

DETECTR e qRT-PCR sono confrontati per la diagnosi di COVID-19 su 378 campioni di pazienti. I saggi di diluizione dei campioni dei pazienti suggeriscono una maggiore sensibilità analitica del DETECTR rispetto alla qRT-PCR, tuttavia, questo non è stato confermato in questa grande coorte di pazienti, dove è stata riportata una riproducibilità del 95% tra i due test. Questi dati hanno mostrato che entrambe le tecniche sono ugualmente sensibili nel rilevare SARS-CoV-2 fornendo un valore aggiuntivo di DETECTR alle piattaforme qRT-PCR attualmente utilizzate. Per il DETECTR, diversi gRNA (RNA guida) possono essere utilizzati contemporaneamente per ovviare a risultati negativi dovuti a mutazioni del gene N. Le strisce a flusso laterale, adatte ad essere utilizzate come test *point of care* (POCT), hanno mostrato una correlazione al 100% con il saggio DETECTR ad alto rendimento (*high-throughput*). È importante notare che il DETECTR è risultato specifico al 100% per SARS-CoV-2 rispetto ad altri coronavirus umani. Poiché non c'è bisogno di apparecchiature specializzate, DETECTR potrebbe essere rapidamente implementato come approccio complementare e tecnicamente indipendente rispetto alla qRT-PCR, aumentando così la capacità di test dei laboratori microbiologici e riducendo il carico delle piattaforme PCR esistenti, che possono riprendere ad effettuare test diagnostici di routine non-SARS-CoV-2.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038252/>

Valutazione del rischio

Inquadramento

La riapertura di numerose attività lavorative dopo periodi più o meno lunghi di lock-down e di lavoro agile, come pure il rientro al lavoro di pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 richiede l'applicazione di adeguate ed aggiornate misure di valutazione e gestione del rischio a tutela della salute dei lavoratori e della produttività delle aziende spesso colpite da una profonda crisi economica. A tale scopo, come riportato dall'articolo di Zisook e collaboratori (2020), i principi dell'igiene industriale e della salute e sicurezza occupazionale e ambientale, storicamente utilizzati per la valutazione e gestione di rischi diversi, quali in primis il rischio chimico, possono essere "trasferiti" ed applicati al controllo dell'insidioso agente biologico con cui il mondo sta combattendo. In particolare, il protocollo utilizzato nell'ambito dell'igiene industriale, denominato ARECC (Anticipation, Recognition, Evaluation, Control and Confirmation, ossia anticipare, riconoscere, valutare, controllare e confermare), ben si presta alla valutazione e gestione del rischio di infezione da SARS-CoV-2. Esso include la valutazione del rischio, a sua volta divisa in una fase di identificazione del pericolo e in una in cui viene valutata l'esposizione, e un secondo passaggio includente la gestione dello stesso. Nella identificazione del pericolo, SARS-CoV-2 viene incluso tra gli agenti biologici di gruppo 3, considerata la sua capacità di causare malattie gravi, di essere un rischio serio per i lavoratori e di potersi propagare nella comunità, nonostante l'esistenza di efficaci misure profilattiche e terapeutiche. La valutazione dell'esposizione, che per molti altri fattori di rischio occupazionale si traduce in una misurazione quantitativa, per quanto riguarda il SARS-CoV-2, viene invece espressa qualitativamente, tenendo conto delle modalità di trasmissione (accertata tramite droplets e attraverso il contatto di mani contaminate da secrezioni respiratorie con le mucose; ancora incerta tramite aerosol), della durata e della probabilità di contatto con un individuo infetto. Una volta caratterizzato il rischio, vanno definite adeguate procedure di gestione dello stesso. A tale scopo, ben si presta la gerarchia di controllo proposta dal National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) statunitense, che viene riadattata al rischio di infezione da SARS-CoV-2, e applicata in maniera prioritaria alle categorie lavorative che presentano un rischio più elevato (Figura 1). Nel caso in cui, come previsto dalla gerarchia di controllo del NIOSH, la possibile esposizione al virus SARS-CoV-2 non possa essere "eliminata", come pure i contatti essenziali tra i lavoratori, viene proposto un nuovo modello di gestione del rischio, consistente nella interruzione della "catena di infezione". Tale strategia prevede di intervenire su tre elementi chiave:

- *La fonte di infezione* (nel caso specifico i lavoratori che rappresentano potenziali fonti di shedding virale), tramite il distanziamento sociale, l'uso di mascherine, protocolli di screening e contact tracing;

- *La trasmissione tra lavoratori*, riducendola attraverso adeguati sistemi di ventilazione, la disinfezione delle superfici, l'uso di barriere fisiche come il plexiglas e in generale tutte le misure di igiene personale e ambientale;
- *La riduzione dell'esposizione del singolo lavoratore*, tramite l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale, sul cui corretto uso il lavoratore va informato e formato (Figura 2).

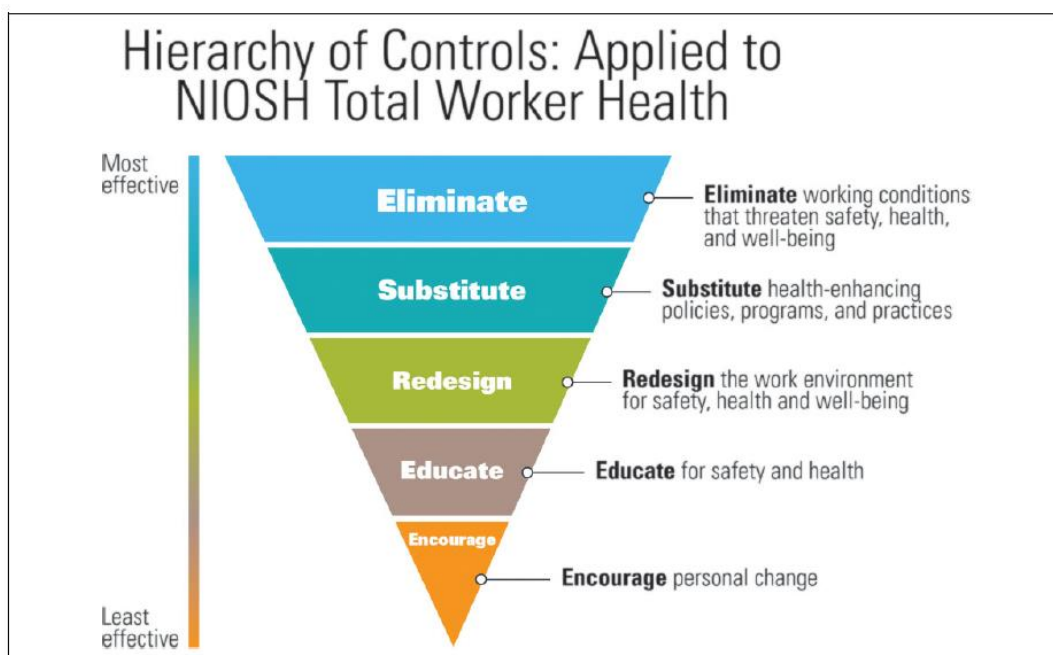


Figura 1. Da Zisook e coll., 2020

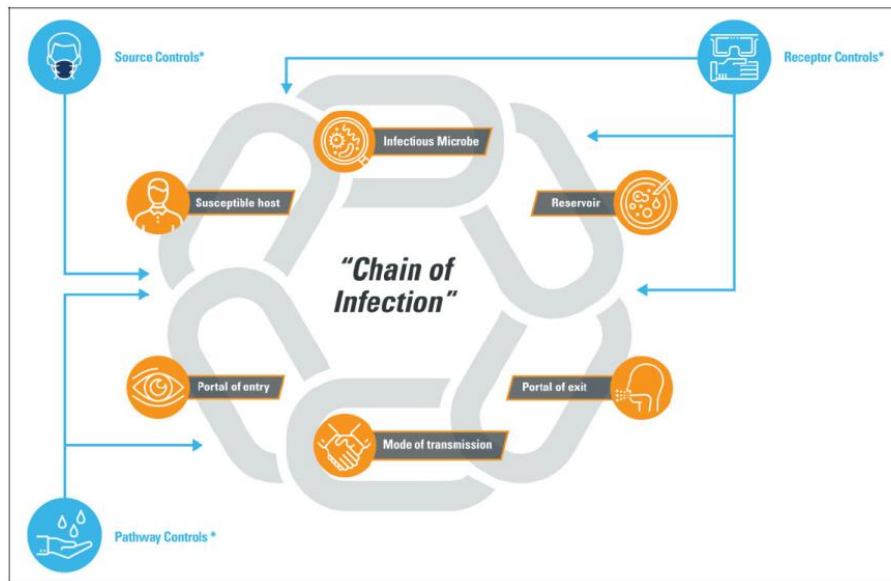


Figura 2. Da Zisook e coll., 2020

Della valutazione del rischio, anche in relazione al rientro a lavoro di coloro che, per motivi legati a fragilità personale, erano stati allontanati dall'attività lavorativa, si è occupato il *commentary* di Cook e El-Boghdadly (2020). In questo lavoro è stato sottolineato come, nella valutazione del rischio, oltre ai fattori di suscettibilità individuale, che possono determinare l'eventuale impatto dell'infezione su quello specifico individuo, assumono un ruolo di rilievo le caratteristiche dell'ambiente di lavoro, intese come probabilità di venire a contatto con individui infetti, e la possibilità di ridurre questa probabilità attraverso l'adozione/implementazione di adeguate misure di protezione. Non solo, viene anche evidenziato come, potendo variare entrambe le condizioni, personale e ambientale, non ci si possa accontentare di una valutazione del rischio statica, ma che, al contrario, il processo sia da intendersi come dinamico e vada ripetuto ogni qualvolta si verificano dei cambiamenti.

Vicente-Herrero (2020) propone dei criteri per il calcolo dell'indice di vulnerabilità al Covid-19 tra i lavoratori. Tra gli elementi da valutare per attribuire il suddetto punteggio rientrano: le caratteristiche individuali (età e sesso), le comorbidità preesistenti e la risposta alle terapie prescritte (diabete, ipertensione, obesità, fumo di tabacco, patologie cardiovascolari, disordini della coagulazione, patologie croniche polmonari o epatiche, malattie autoimmuni, malattie infiammatorie croniche intestinali, tumori) e attività lavorative considerate ad alto rischio di infezione (personale medico, operatori socio-sanitari, infermieri, lavoratori delle Forze dell'Ordine). Lo scopo è quello di classificare i lavoratori in 3 differenti livelli di suscettibilità: rischio trascurabile, medio e alto su cui organizzare mirate strategie di prevenzione e protezione (Figura 3).

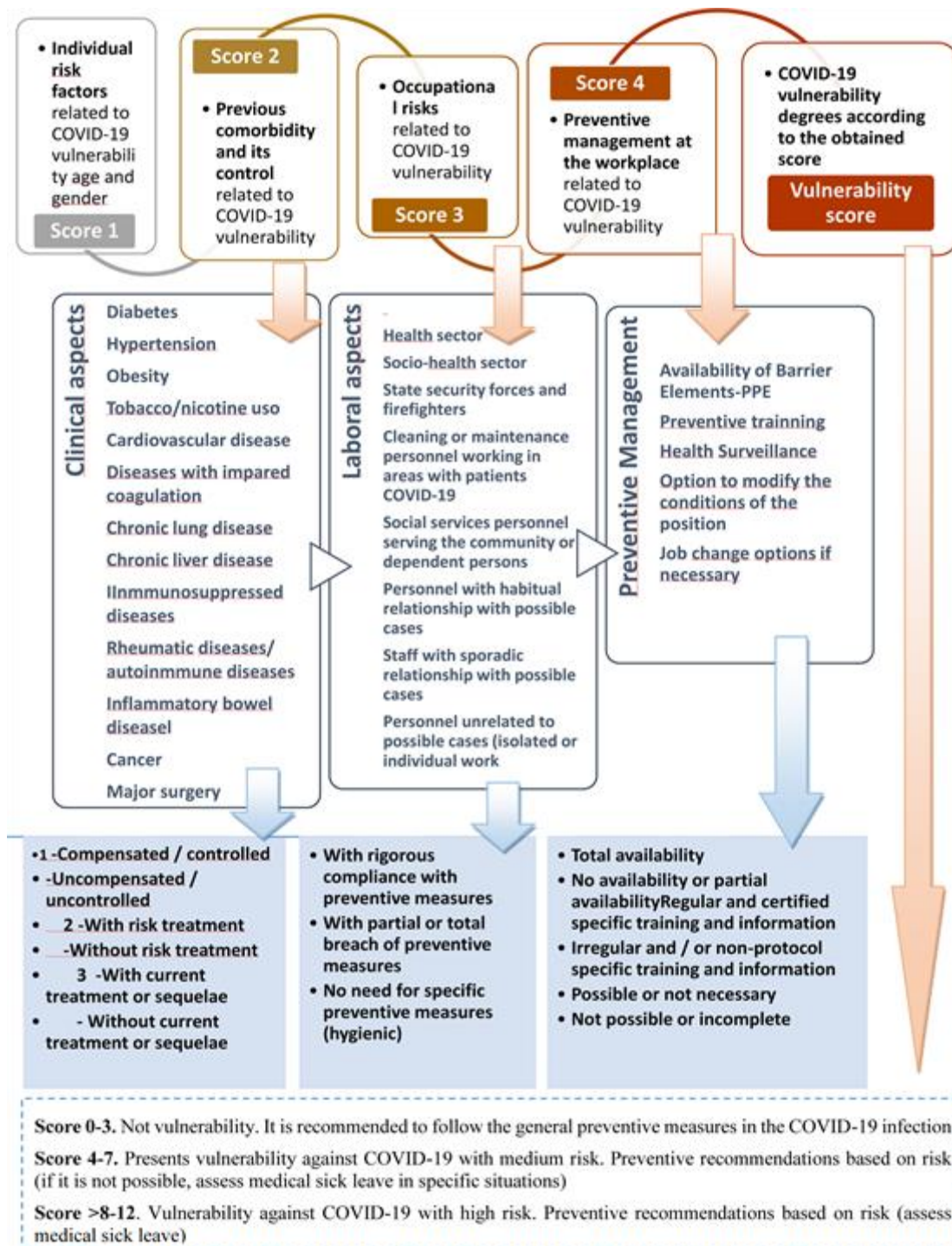


Figura 3. Da Vicente-Herrero e coll., 2020

Il rischio occupazionale correlato all'infezione da Covid-19 non è uniforme tra le varie professioni. Infatti, Zhang (2020) evidenzia come, sebbene le professioni a più alto rischio riguardino il settore sanitario, in particolare quello odontoiatrico, anche molte occupazioni non sanitarie necessitano di adeguata attenzione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (2020) ha pubblicato un documento che affronta la tematica della valutazione e della gestione del rischio per gli operatori sanitari con

esposizione a casi sospetti o confermati di COVID-19 al fine di prevenire la trasmissione di infezioni associate all'attività sanitaria.

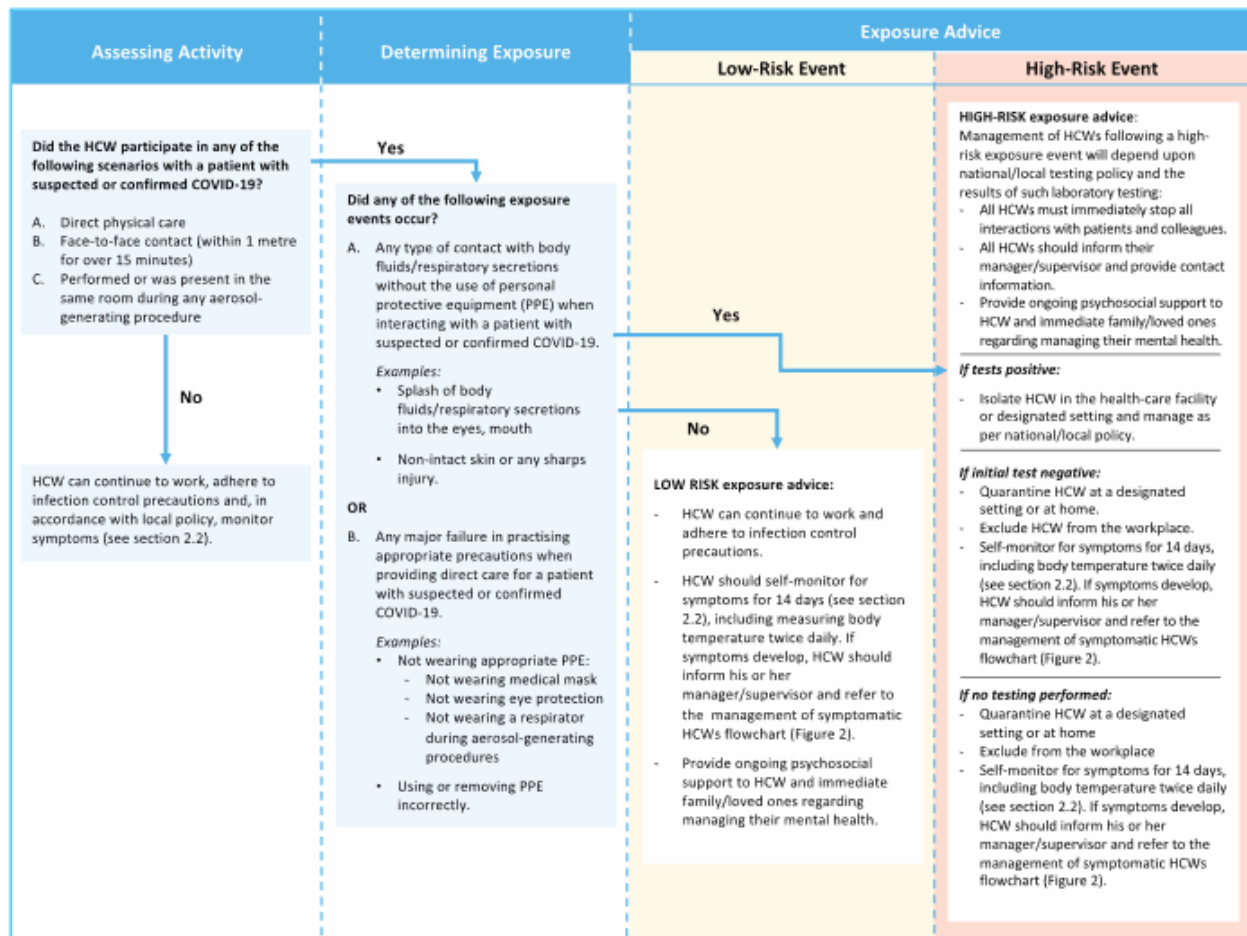


Figura 4. Da Organizzazione Mondiale della Sanità, 2020

Come si evince dallo schema (Figura 4), il documento suggerisce un processo bifasico per la determinazione del rischio di esposizione e la gestione degli operatori sanitari. Il primo passaggio prevede la valutazione del tipo di attività in cui è impegnato l'operatore sanitario finalizzata a determinare il possibile contatto con casi sospetti o confermati di Covid-19. Il secondo include la determinazione del livello di rischio correlato alle differenti tipologie di esposizioni occorse, suddivise in eventi a basso ed ad alto rischio. In relazione al livello di rischio delle singole esposizioni verranno adottate delle procedure di gestione dell'operatore differenti a seconda che lo stesso rimanga asintomatico o sviluppi i sintomi dell'infezione. In merito al rientro al lavoro di operatori sintomatici, differenti strategie, che tengano conto anche delle politiche di gestione delle singole Nazioni andranno considerate. Queste potranno essere basate sul tempo trascorso dal contatto, sulla remissione dei sintomi o sulla negativizzazione di test diagnostici. Una strategia basata sul "tempo" potrà essere considerata in seguito ad una esposizione ad alto rischio, o nel caso di una positività ad un test diagnostico per SARS-CoV-2 in un operatore asintomatico. Nel caso di operatori sanitari

sintomatici, una strategia basata sulla remissione della sintomatologia dell'infezione può essere presa in considerazione. Politiche di gestione basate su test diagnostici dovrebbero sempre essere considerate in associazione ad una delle due strategie precedentemente descritte in relazione al contesto. Attenzione va comunque posta al fatto che la determinazione della positività all'analisi dell'RNA virale non è sinonimo di infettività e necessita, quindi, di un'accurata valutazione.

Augenbraun e coll. (2020) hanno stimato il rischio di trasmissione del virus via aerosol in laboratori e uffici. Tale tipologia di trasmissione necessita di particolare attenzione in quanto il virus potrebbe essere veicolato da particelle del diametro compreso tra 1 e 5 micron, quindi nella frazione respirabile, che possono rimanere in aria per un più lungo periodo di tempo. In questo contesto è importante chiarire quanto localizzata possa essere la diffusione, quanto possa essere influenzata da correnti e ricambi di aria e quanto possa coinvolgere persone che condividono lo stesso ambiente o persone di passaggio nell'ambiente contaminato, al fine di identificare delle adeguate misure di controllo dell'esposizione. In questo scenario, gli autori hanno definito un approccio analitico per stimare il rischio di trasmissione che si struttura sui seguenti 4 punti:

- 1) Definire l'infettività del virus SARS-CoV-2 sulla base dei dati di letteratura;
- 2) Calcolare la probabilità di essere infettati via aerosol mediante lo shedding del virus in varie condizioni: una persona singola per stanza, condivisione del laboratorio da parte di due persone;
- 3) Definire una soglia di probabilità di infezione accettabile nell'arco di sei mesi;
- 4) Definire le misure di controllo dell'esposizione per raggiungere tale livello di probabilità accettabile.

Tale approccio è stato applicato a condizioni di lavoro in cui meno di 5 lavoratori possano mantenere un basso (<1%) rischio di trasmissione per un periodo di 6 mesi di attività in laboratori e uffici ad essi annessi. Le analisi effettuate supportano l'importanza della filtrazione dell'aria e dell'utilizzo delle mascherine. Quest'ultimo impiego, in particolare, appare essenziale per mitigare la trasmissione di goccioline e la creazione di fomite, come anche per attenuare l'effetto di starnuti e colpi di tosse. Le seguenti raccomandazioni sono state proposte dagli autori e sebbene si riferiscano a laboratori di ricerca ed uffici, possono essere facilmente applicate ad altri contesti di lavoro. *Uffici*: quando possibile, dovrebbe essere consigliato il lavoro da casa. Sarebbe opportuno avere delle stanze singole. Ogni spazio destinato ad uso ufficio dovrebbe essere valutato in base alle dimensioni e ai flussi di aria per definire un tempo minimo accettabile in cui tale area debba rimanere vuota prima che possa entrare un nuovo ricercatore. L'utilizzo delle maschere deve essere considerato negli uffici per ridurre tale tempo di attesa e la possibilità di contaminazione superficiale. *Laboratori*: Per sale di laboratorio senza HEPA o sistemi di filtrazione ad alta efficienza, possono essere considerati validi i suggerimenti descritti in precedenza per gli uffici. Per i laboratori con filtrazione efficiente, la

presenza di più persone è consentita in condizione di adeguato distanziamento (almeno 2 metri) e posizionamento dei lavoratori in zone in cui la miscelazione dell'aria tra aree dello stesso ambiente sia trascurabile. È richiesto un tempo di attesa tra diversi utenti che accedono a una determinata area di una stanza. Per un tipico laboratorio con filtro HEPA questo consisterebbe in un ricambio d'aria. Per spazi di laboratorio condivisi (ad es. sale elettroniche, sala con armadietti, locali chimici, ecc.) senza filtro HEPA sarà necessario un tempo di attesa di almeno quattro ricambi d'aria, per tempi di esposizione lunghi. *Occupazione simultanea dell'ambiente di lavoro*: anche se questa condizione viene indicata come la meno cautelativa per la sicurezza degli operatori, gli autori suggeriscono che fino a una persona può essere aggiunta ad una stanza per circa 170 metri cubi di aria fresca o altamente filtrata all'ora.

Il distanziamento sociale è un elemento importante nel controllo della trasmissione del SARS-CoV-2. Tuttavia quale sia la distanza corretta da mantenere e per quanto tempo, in differenti contesti, non è ancora del tutto chiaro. Regole che prevedono una singola, specifica, distanza fisica (1 o 2 metri) tra gli individui per ridurre la trasmissione di SARS-CoV-2, non tengono però conto della complessa dinamica delle emissioni respiratorie, in relazione all'aria esalata e alle correnti d'aria ambientali, e di fattori che possono influenzare il rischio di trasmissione dell'infezione come la carica virale dell'emettitore, la durata dell'esposizione e la suscettibilità dei singoli individui esposti. Studi di monitoraggio dell'aria per la determinazione del SARS-CoV-2 nelle aree limitrofe a pazienti Covid-19, in ambienti ospedalieri (n.9) e di comunità (n.2), hanno mostrato una percentuale di campioni positivi che andava dal 2% al 64%. Solamente due studi, condotti in ospedale, hanno determinato la presenza del virus a 2 e ≥ 4 metri di distanza dal paziente, rispettivamente (Santarpia e coll. 2020; Zhou e coll. 2020). Pertanto lo studio di Jones (2020) sottolinea come una corretta valutazione del rischio di trasmissione debba tenere in considerazione alcuni parametri essenziali:

- *Specifici flussi di aria negli ambienti studiati*. Non è sufficiente considerare solamente la ventilazione media o il numero dei ricambi d'aria degli ambienti, ma anche specifici flussi di aria localizzati determinati dai sistemi di condizionamento, di ventilazione, dallo stato di occupazione dell'ambiente, dal ricircolo dell'aria e dai sistemi di filtrazione eventualmente presenti.
- *Forza di emissione dell'espiazione*. Espirare, cantare, tossire, starnutire, possono generare aria esalata contenente goccioline che possono muoversi più velocemente che in condizioni basilari di ventilazione, in maniera raggruppata, raggiungendo anche distanze di 7, 8 metri in pochi secondi. Questo potrebbe spiegare i cluster di casi che si sono verificati in ambienti indoor tra cui palestre, chiese e call center dove le persone possono respirare affannosamente, cantare o parlare ad alta voce ed in cui potrebbero essere necessarie delle misure di

distanziamento più stringenti. Allo stesso modo, le occasioni di conversazioni limitate in aereo, unite all'attuale riduzione del numero dei passeggeri e la difficoltà del contact tracing potrebbero spiegare il numero limitato di cluster riportati in tali contesti.

- *Durata dell'esposizione.* Sebbene sia stata ampiamente descritta l'importanza della durata dell'esposizione nel determinare il rischio di trasmissione (studi di contact tracing considerano una durata-soglia di 5-15 minuti oltre la quale il rischio aumenta), questa variabile rimane al momento poco studiata.

L'importanza di tutti questi aspetti è confermata dai dati dei contagi nel settore di lavorazione delle carni dove l'elevato numero dei casi è stato attribuito non solo all'elevata contagiosità dei soggetti affetti, ma anche alla scarsa ventilazione e alle condizioni anguste degli ambienti di lavoro, alla presenza di rumore che portava i lavoratori a gridare per comunicare, alla bassa compliance dei soggetti all'utilizzo della mascherina. Le regole di distanziamento potrebbero essere molto più efficaci se riflettessero una adeguata stratificazione del rischio. In tale prospettiva, gli autori hanno proposto uno schema guida (Figura 5) mediante il quale poter valutare il rischio di trasmissione del virus in relazione al setting considerato, al livello di occupazione degli ambienti, al tempo di contatto e all'utilizzo o meno di protezioni respiratorie. La stima proposta riguarda condizioni in cui tutti i soggetti occupanti sono asintomatici. Nelle situazioni a più alto rischio (ambienti indoor, scarsa ventilazione, elevata occupazione, tempo di permanenza prolungato, nessun dispositivo di protezione respiratoria), gli autori suggeriscono di prendere in considerazione una distanza fisica superiore a 2 metri ed eventualmente ridurre il tempo di occupazione di tale ambiente. Al contrario, per scenari a più basso rischio (ambienti outdoor, ventilazione adeguata, più bassi livelli di occupazione, tempo di permanenza più breve, utilizzo di dispositivi di protezione respiratoria), potrebbe essere sufficientemente adeguata una distanza sociale meno rigorosa. Tuttavia tale modello non tiene in considerazione la suscettibilità individuale e l'entità dello shedding virale da possibili soggetti infetti presenti. Ulteriori studi appaiono necessari per poter definire alcuni aspetti ancora non chiari, tra cui l'identificazione di un cut-off per la permanenza nei diversi ambienti a differenti livelli di rischio, il ruolo dei flussi di aria in presenza di soggetti fonte di infezione, i pattern di diffusione delle emissioni respiratorie durante diverse tipologie di attività fisiche.

Type and level of group activity	Low occupancy			High occupancy		
	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated
Wearing face coverings, contact for short time						
Silent	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Speaking	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Shouting, singing	Low	Low	Medium	Medium	Medium	High
Wearing face coverings, contact for prolonged time						
Silent	Low	Low	Medium	Low	Medium	High
Speaking	Low	* Low	Medium	* Medium	Medium	High
Shouting, singing	Low	Medium	High	Medium	High	High
No face coverings, contact for short time						
Silent	Low	Low	Medium	Medium	Medium	High
Speaking	Low	Medium	Medium	Medium	High	High
Shouting, singing	Medium	Medium	High	High	High	High
No face coverings, contact for prolonged time						
Silent	Low	Medium	High	Medium	High	High
Speaking	Medium	Medium	High	High	High	High
Shouting, singing	Medium	High	High	High	High	High

Risk of transmission
Low ■ Medium ■ High ■

* Borderline case that is highly dependent on quantitative definitions of distancing, number of individuals, and time of exposure

Figura 5. Da Jones e coll., 2020

Bibliografia

- Augenbraun BL, Lasner ZD, Mitra D, Prabhu S, Raval S, Sawaoka H, Doyle JM. Assessment and mitigation of aerosol airborne SARS-CoV-2 transmission in laboratory and office environments. *J Occup Environ Hyg.* 2020 Oct;17(10):447-456. doi: 10.1080/15459624.2020.1805117.
- Cook TM, El-Boghdadly K. COVID-19 risk tools should incorporate assessment of working environment risk and its mitigation. *EClinicalMedicine.* 2020 Nov;28:100613. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100613.
- Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? *BMJ.* 2020 Aug 25;370:m3223. doi: 10.1136/bmj.m3223.
- Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, Crown KK, Brett-Major DM, Schnaubelt ER, Broadhurst MJ, Lawler JV, Reid SP, Lowe JJ. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep.* 2020 Jul 29;10(1):12732. doi: 10.1038/s41598-020-69286-3.
- Vicente-Herrero T, de la Torre VRI, del Campo Balsa T, Barbero LR, Montenero AF, Garrido JCR. Proposed Protocol for Risk Assessment and Stratification. *Occupational Diseases and Environmental Medicine,* 2020 Aug 5, 99-110.
- Zhang M. Estimation of differential occupational risk of COVID-19 by comparing risk factors with case data by occupational group. *Am J Ind Med.* 2021 Jan;64(1):39-47. doi: 10.1002/ajim.23199.
- Zhou J, Otter JA, Price JR, Cimpeanu C, Garcia DM, Kinross J, Boshier PR, Mason S, Bolt F, Holmes AH, Barclay WS. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 8:ciaa905. doi: 10.1093/cid/ciaa905.
- Zisook RE, Monnot A, Parker J, Gaffney S, Dotson S, Unice K. Assessing and managing the risks of COVID-19 in the workplace: Applying industrial hygiene (IH)/occupational and environmental health and safety (OEHS) frameworks. *Toxicol Ind Health.* 2020 Sep;36(9):607-618. doi: 10.1177/0748233720967522.
- WHO, 2020. Risk assessment and management of health-care workers in the context of COVID-19. Interim guidance, 9 september 2020. World Health Organization.

Articoli in evidenza

Zisook RE, Monnot A, Parker J, Gaffney S, Dotson S, Unice K.

Assessing and managing the risks of COVID-19 in the workplace: Applying industrial hygiene (IH)/occupational and environmental health and safety (OEHS) frameworks

[Valutazione e gestione dei rischi da COVID-19 sul posto di lavoro: applicazione dei principi dell'igiene industriale (IH) e della salute e sicurezza occupazionale e ambientale (OEHS)]

Toxicol Ind Health. 2020 Sep;36(9):607-618. doi:10.1177/0748233720967522

Mentre le aziende tentano di riaprire, a vari livelli, nel corso dell'attuale pandemia da coronavirus (COVID-19), i professionisti dell'igiene industriale (IH) e della salute e sicurezza occupazionale e ambientale (OEHS) sono stati incaricati di valutare e gestire i rischi da COVID-19 sul posto di lavoro. In generale, gli strumenti disponibili dell'IH e OEHS sono stati progettati per controllare i pericoli originati sul posto di lavoro; tuttavia, limitati sono stati i tentativi di adattarli specificamente al controllo dei focolai di malattie infettive. Questa analisi ha valutato il protocollo decisionale dell'IH (anticipare, riconoscere, valutare, controllare e confermare ("ARECC")) in relazione ai rischi biologici, in generale, e alla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), in particolare.

Gli strumenti disponibili di valutazione e gestione del rischio dell'IH/OEHS (ad es. Fasce di controllo e gerarchia di controlli) sono componenti importanti del protocollo ARECC. Questi modelli concettuali, tuttavia, sono stati sviluppati principalmente per il controllo dei rischi chimici e devono essere adattati alle caratteristiche uniche dei patogeni particolarmente infettivi e virulenti, come SARS-CoV-2. Questa valutazione fornisce una panoramica delle considerazioni principali per lo sviluppo di piani di controllo delle infezioni professionali, attraverso la selezione dei migliori controlli disponibili e l'applicazione di altri strumenti emergenti (es. valutazione quantitativa del rischio microbico), con l'obiettivo finale di facilitare decisioni di gestione del rischio durante l'attuale pandemia globale.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085585/>

Cook TM, El-Boghdadly K.

COVID-19 risk tools should incorporate assessment of working environment risk and its mitigation

[Gli strumenti di valutazione del rischio COVID-19 dovrebbero includere la valutazione del rischio dell'ambiente di lavoro e la sua mitigazione]

EClinicalMedicine. 2020 Nov;28:100613. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100613

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173855/>

Proposed Protocol for Risk Assessment and Stratification

[Proposta di protocollo per la valutazione del rischio e la stratificazione]

Occupational Diseases and Environmental Medicine, 2020 Aug 5, 99-110.

INTRODUZIONE: la malattia COVID-19 è un'infezione virale altamente contagiosa causata dal coronavirus SARS-CoV-2. C'è un crescente interesse per la salute pubblica e la salute sul lavoro nell'identificare i fattori prognostici COVID-19, necessari per stratificare i pazienti in base al rischio, considerando le variabili occupazionali nonché i fattori individuali e clinici dei lavoratori.

OBIETTIVO: lo scopo di questo studio è quello di realizzare uno strumento per identificare i lavoratori più vulnerabili al COVID-19, utile per valutare eventuali limitazioni alla mansione.

METODI: è stata effettuata una revisione della letteratura medica sulla vulnerabilità al COVID-19 prendendo in considerazione i rischi professionali e le misure di prevenzione occupazionale.

RISULTATI: Viene proposto un indice dei criteri di vulnerabilità al COVID-19 nei lavoratori basato sulla quantificazione delle caratteristiche individuali, delle condizioni mediche preesistenti e del rispettivo controllo, dell'alto rischio di esposizione professionale e delle strategie di prevenzione e protezione sul posto di lavoro. Il risultato finale è stratificato in tre gradi di vulnerabilità che serviranno a proporre le misure preventive più appropriate.

CONCLUSIONI: questa proposta di protocollo valuta la vulnerabilità dell'infezione da COVID-19 nei lavoratori, per aiutare a stabilire la gestione preventiva sul posto di lavoro in questa situazione pandemica.

<https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=101968>

Estimation of differential occupational risk of COVID-19 by comparing risk factors with case data by occupational group

[Stima di differenti livelli di rischio occupazionale di COVID-19 sulla base del confronto tra i fattori di rischio e delle casistiche per gruppo professionale]

Am J Ind Med. 2020 Nov 18. doi: 10.1002/ajim.23199.

INTRODUZIONE: l'impatto della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) non è uniforme tra le differenti professioni. Sebbene sia noto che gli operatori sanitari siano maggiormente a rischio, mancano dati riguardanti altre professioni. Pertanto, sono stati utilizzati modelli per prevedere il rischio professionale utilizzando vari indicatori predittivi. Tuttavia, nessun modello finora ha utilizzato i dati relativi ai casi effettivi occorsi. Questo studio valuta il rischio differenziale di COVID-19 per occupazione utilizzando indicatori predittivi estrapolati dal database O*NET (Occupational Information Network) e correlandoli con i casi riportati dal Dipartimento della Salute dello Stato di Washington per identificare i lavoratori nelle singole occupazioni a più alto rischio di infezione da COVID-19.

METODI: Il database O*NET è stato analizzato per individuare potenziali indicatori di rischio differenziale per COVID-19 in relazione all'occupazione. Il numero di casi indicato per gruppo professionale sono stati ottenuti da fonti pubbliche. La prevalenza per occupazione è stata stimata e correlata con i dati O*NET per costruire un modello di regressione in grado di predire particolari occupazioni a maggior rischio.

RISULTATI: due variabili sono risultate positivamente correlate alla prevalenza dei casi: esposizione alla malattia ($r = 0,66$; $p = 0,001$) e prossimità fisica ($r = 0,64$; $p = 0,002$) e prevedono il 47,5% della variazione della prevalenza ($p = 0,003$) su analisi di regressione lineare multipla. Le professioni a più alto rischio sono quelle relative al settore sanitario, in particolare il settore odontoiatrico, ma anche molte occupazioni non sanitarie.

CONCLUSIONI: i modelli possono essere utilizzati per identificare i lavoratori vulnerabili al COVID-19, ma il potere predittivo di tali modelli è limitato da alcuni bias metodologici. Devono essere raccolti dati completi in molti stati per guidare adeguatamente l'implementazione di interventi specifici per le diverse occupazioni nella battaglia contro COVID-19.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210336/>

Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19?
[Due metri o uno: qual è l'evidenza per la distanza fisica nel covid-19?]

BMJ. 2020 Aug 25;370:m3223. doi: 10.1136/bmj.m3223.

Assessment and mitigation of aerosol airborne SARS-CoV-2 transmission in laboratory and office environments

[Valutazione e controllo della trasmissione aerea da aerosol di SARS-CoV-2 in ambienti di laboratorio e uffici]

J Occup Environ Hyg. 2020 Oct;17(10):447-456. doi: 10.1080/15459624.2020.1805117.

I bioaerosol sono noti per essere un'importante via di trasmissione per SARS-CoV-2. In questo studio si propone uno schema per la stima del rischio di trasmissione di SARS-CoV-2 tramite aerosol in ambienti di laboratorio e ufficio, basato su un modello esponenziale dose-risposta e sull'analisi del flusso d'aria e purificazione in un sistema tipico di riscaldamento, ventilazione e aria condizionata (HVAC). I sistemi HVAC ad alta circolazione con filtro HEPA (particolato d'aria) ad alta efficienza riducono drasticamente l'esposizione al virus in ambienti interni; le mascherine chirurgiche o i respiratori N95 riducono ulteriormente l'esposizione. Come esempio di modello di valutazione del rischio, sono state considerate le precauzioni necessarie affinché un gruppo di ricerca in scienze fisiche sperimentali mantenga un basso rischio di trasmissione per sei mesi di attività. Si raccomanda che, per ambienti condivisi da meno di cinque persone, gli spazi di lavoro dovrebbero rimanere liberi per un periodo compreso per il tempo compreso tra uno (HVAC ad alta circolazione con filtrazione HEPA) e sei (HVAC a bassa circolazione senza filtrazione) ricambi d'aria, prima dell'ingresso di un nuovo lavoratore, al fine di mantenere non più dell'1% di possibilità di infezione nell'arco di sei mesi di attività sul posto di lavoro. Questo modello di valutazione e gestione del è facilmente applicabile a postazioni di lavoro simili che non vengono citate esplicitamente in questo studio. Si fornisce anche un quadro per valutare il controllo dell'infezione l'attenuazione dell'infezione attraverso la ventilazione in ambienti multiple postazioni occupate.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960737/>

Vulnerabilità, suscettibilità e comorbilità

Inquadramento

L'infezione da SARS-COV-2 si caratterizza per un'ampia varietà di quadri clinici che comprendono forme asintomatiche o pauci-sintomatiche, ma anche forme molto gravi che necessitano di cure intensive e sono gravate da alti tassi di letalità. I dati epidemiologici fino ad ora disponibili hanno evidenziato chiaramente una maggiore fragilità nelle fasce di età più avanzate della popolazione in presenza di alcune tipologie di malattie cronico-degenerative, come ad esempio patologie cardiovascolari, respiratorie e dismetaboliche, che possono influenzare negativamente la gravità e l'esito dell'infezione da SARS-CoV-2 (Vageesh Jain e coll. 2020).

Una meta-analisi condotta recentemente da Bianca de Almeida-Pititto e collaboratori su 40 articoli e che coinvolge 18.012 pazienti affetti da Covid-19, ha valutato la severità e la mortalità dell'infezione in pazienti aventi diverse comorbidità come diabete, ipertensione e patologie cardiovascolari (malattia aterosclerotica, infarto del miocardio, ictus e malattia arteriosa periferica). Dalla revisione sistematica di questi articoli, è risultato che il diabete mellito e l'ipertensione sono significativamente correlati alla gravità del decorso clinico e alla mortalità nei pazienti COVID-19, con valori di OR pari a 2.35 (IC 95% 1.80-3.06) e 2.50 (IC 95% 1.74-3.59) per il diabete, rispettivamente, e con valori di OR di 2.98 (IC 95% 2.37 - 3.75) e 2.88 (IC 95% 2.22-3.74) per l'ipertensione.

Per quanto riguarda le patologie cardiovascolari, la meta-analisi ha evidenziato una forte associazione tra tali patologie e la gravità del decorso clinico e la mortalità dei pazienti COVID-19, con valori di OR pari a 4.02 (IC 95% 2.76-5.86) e di 6.34 (IC 95% 3.71-10.84), rispettivamente. Si può, quindi, dedurre che le malattie cardiovascolari sono un importante fattore di rischio, dato che possono determinare un aumento del rischio addirittura doppio rispetto a quello attribuito al diabete e all'ipertensione. Ciò può essere giustificato dall'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari nelle persone anziane e dall'elevata espressione del recettore dell'ACE2. Il legame del COVID-19 al recettore ACE 2 può causare un'alterazione delle sue vie di segnalazione post-recettoriali, inducendo vasocostrizione, risposta pro-infiammatoria e disfunzioni miocardiche con conseguenti lesioni ed effetti trombotici. È possibile che proprio questo meccanismo mediato dal recettore ACE 2 correli il diabete di tipo 2, l'ipertensione e le malattie cardiovascolari ad un elevato rischio di gravi manifestazioni di infezione da COVID-19.

Numerosi studi presenti in letteratura hanno mostrato come il diabete mellito rappresenti una delle principali comorbidità associate a peggior prognosi nei pazienti con COVID-19. I pazienti diabetici risultano infatti a rischio più elevato di ospedalizzazione ma anche a maggior rischio di accesso a terapia intensiva e morte a causa di un decorso clinico particolarmente severo (De Almeida-Pititto e coll. 2020). Un recente studio pubblicato su Lancet mostra come l'escursione glicemica conseguente allo scarso controllo della patologia e le comorbidità correlate al diabete, in particolare le malattie

cardiovascolari e l'obesità contribuiscono a peggiorare la prognosi nel gruppo dei pazienti diabetici (Apicella e coll. 2020). La revisione ha mostrato come l'età avanzata sia associata ad una prognosi peggiore di SARS COV-2 e che questa relazione sia più forte nelle persone con diabete per almeno tre ragioni. In primo luogo, la prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere un picco nelle persone di età superiore ai 65 anni. In secondo luogo, le persone di età superiore ai 65 anni hanno maggiori probabilità di avere una maggiore durata della patologia con una maggiore prevalenza di complicanze. Terzo, il diabete e l'età avanzata sono spesso correlati a comorbidità, come malattie cardiovascolari, ipertensione e obesità. Inoltre, questo studio dimostra che uno scarso controllo glicemico al ricovero ospedaliero e durante la degenza ospedaliera peggiora la prognosi dei pazienti infetti da COVID-19. Ciò potrebbe essere dovuto ad un effetto diretto della SARS-CoV-2 sulla funzione e sulla sopravvivenza delle cellule β del pancreas, causando un peggioramento repentino e grave del controllo metabolico nelle persone con diabete preesistente o portando allo sviluppo di diabete di nuova insorgenza (Figura 1).

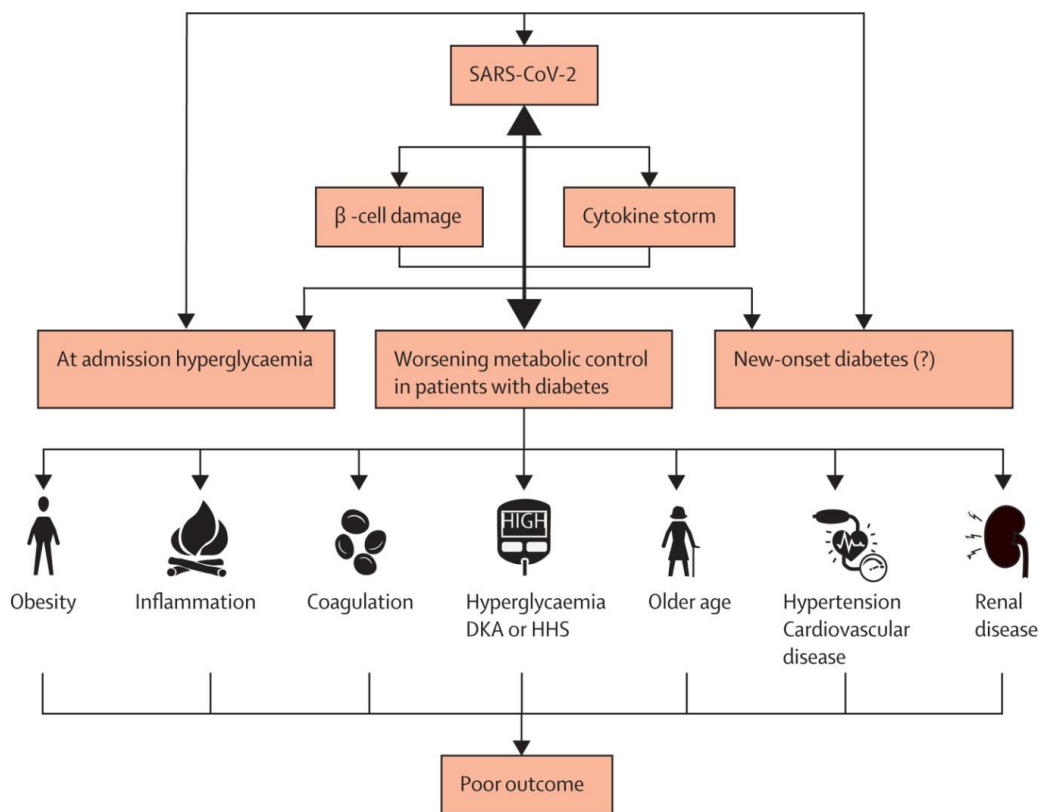


Figura 1. Da Apicella e coll. 2020

Lisco e coll. (2020) hanno esaminato i potenziali meccanismi fisiopatologici responsabili di una prognosi peggiore di COVID-19 nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. I risultati della loro revisione hanno mostrato come i pazienti con scarso controllo glicemico (glicemia > 180 mg/dL) abbiano un maggior rischio di progressione verso il distress respiratorio, il danno renale, il danno

miocardico o la morte rispetto ai pazienti in buon controllo glicemico. Lo stato iperglicemico induce una ridotta attività di macrofagi, neutrofili e cellule Natural Killer in risposta ad agenti infettivi. Inoltre, questo gruppo di pazienti presenta minori livelli di interleuchina (IL)-10 e livelli più elevati di IL-6 e TNF- α , alterazioni immunologiche che compromettono il sistema immunitario innato che diviene scarsamente responsivo alle infezioni e inducono una conseguente sovra-stimolazione della risposta immunitaria adattativa che predispone a iper-infiammazione e disfunzione citochinica. In presenza di patologie croniche come il diabete mellito, i livelli di ACE-2, carbossi-peptidasi ubiquitaria coinvolta nel processo di internalizzazione del virus a livello cellulare, aumentano. Per tale motivo, è possibile che i pazienti diabetici siano maggiormente suscettibili all'ingresso di SARS-CoV-2 a livello cellulare.

Gli squilibri dello stato nutrizionale, comprendenti obesità e malnutrizione, sono rilevanti per l'esito clinico nella malattia acuta (Fedele e coll., 2020). Sono molti gli studi che hanno evidenziato come la presenza di obesità possa aumentare il rischio di complicanze e morte in persone affette da COVID-19. Il motivo di tale riscontro risiede nel fatto che nei soggetti obesi si assiste a modificazioni morfologiche e metaboliche a livello del tessuto adiposo, con aumento delle citochine ad azione infiammatoria e riduzione delle molecole antiinfiammatorie, determinando la cosiddetta "infiammazione cronica di basso grado". Anche tra i soggetti giovani, l'indice di massa corporea è predittivo della gravità del quadro clinico, specialmente delle complicanze respiratorie, specie quando è superiore a 35 kg/m^2 , con un rischio di ospedalizzazione raddoppiato (OR 1.8; IC 95 % 1.2 - 2.7) e un accesso in terapia intensiva più che triplicato (OR 3.6; IC 95 % 2.5 - 5.3) (Lighter e coll. 2020). Il tessuto adiposo, come ghiandola endocrina e paracrina, crea un microambiente infiammatorio, in cui macrofagi e linfociti B contribuiscono alla secrezione di molecole pro-infiammatorie ed è una fonte di IL-8. Infatti, la leptina, che tende ad essere sovraespressa in funzione della massa grassa, agisce con attività pleiotropiche evocando una tempesta di citochine con potenziamento dell'infiammazione e riduzione della risposta immunitaria. Nel caso specifico del COVID-19, un ulteriore elemento negativo è dato dall'elevata espressione nel tessuto adiposo del recettore per l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE2), molecola responsabile dell'ingresso del SARS-CoV-2 nelle cellule.

Inoltre, l'obesità è associata a diversi problemi di salute che possono aumentare il rischio di infezione più grave: disfunzioni respiratorie come apnee ostruttive del sonno (OSAS) e ipopnee (OSAH), sindrome da ipoventilazione da obesità (OHS), asma e (broncopneumopatia cronica-ostruttiva) (BPCO); malattie cardiovascolari come la cardiopatia ischemica, malattie trombotiche ed embolie polmonari, ipertensione; malattie metaboliche come diabete di tipo 2 e steatosi epatica.

L'importanza relativa delle patologie croniche preesistenti rimane tuttavia poco chiara e necessita di ulteriori approfondimenti. Ciò che è certo, è l'importanza di identificare i soggetti a più alto rischio di ammalarsi di COVID-19, al fine di poter fornire indicazioni specifiche per le strategie da adottare per la corretta implementazione di misure di prevenzione, sorveglianza, diagnosi e cura. Il concetto di fragilità va dunque individuato in quelle condizioni dello stato di salute del lavoratore/lavoratrice rispetto alle patologie preesistenti che potrebbero determinare, in caso di infezione, un esito più grave o infausto e può evolversi sulla base di nuove conoscenze scientifiche sia di tipo epidemiologico sia di tipo clinico.

Un aspetto interessante da indagare non riguarda solo le condizioni di fragilità-vulnerabilità che possono predisporre a forme di COVID-19 più severe, ma anche se una volta guariti, l'infezione da SARS-CoV-2 causi delle sequele tali da determinare una condizione di fragilità-vulnerabilità per un tempo più o meno variabile. Tale condizione, oltre alla vita quotidiana del paziente/lavoratore potrebbe interferire anche con la sua vita lavorativa, diventando argomento di grande interesse e criticità per l'attività del medico competente, soprattutto in merito alla gestione del rientro al lavoro e all'idoneità alla mansione specifica.

In uno studio recente, Kamal e coll. (2020) hanno cercato di valutare e caratterizzare tutte le manifestazioni post-COVID-19, somministrando un questionario che comprendeva dati demografici, dati sulla severità del COVID-19 e dati su eventuali pre-esistenti comorbidità dei pazienti. Dallo studio è emerso che quasi il 90% dei soggetti presentava dei sintomi variabili anche 20 giorni dopo il tampone molecolare di negativizzazione. Il sintomo più comunemente riferito era l'astenia (72,8%). Altri sintomi comuni comprendevano dolori articolari e muscolari, manifestazioni neurologiche quali cefalea, emicrania, depressione, ansia e disturbo ossessivo-compulsivo, mentre manifestazioni come ictus, insufficienza renale, miocardite e fibrosi polmonare erano riportate in percentuali inferiori (Figure 2).

TABLE 2 Characterisation of post-COVID-19 manifestations

Item	Percent
Manifestations	
Fatigue	72.8%
Anxiety	38%
Joints pain	31.4%
Continuous headache	28.9%
Chest pain	28.9%
Dementia	28.6%
Depression	28.6%
Dyspnoea	28.2%
Blurred vision	17.1%
Tinnitus	16.7%
Intermittent fever	11.1%
Obsessive-compulsive disorder	4.9%
Pulmonary fibrosis	4.9%
Diabetes mellitus	4.2%
Migraine	2.8%
Stroke	2.8%
Renal failure	1.4%
Myocarditis	1.4%
Arrhythmia	0.3%

Figure 2. Da Kamal e coll. 2020

Lo studio riportava una correlazione positiva tra la severità del COVID-19 e la severità delle manifestazioni post-COVID-19. In linea con presenza di sequele post-SARS del 2003, e considerato che diversi studi riportano la presenza di sequele anche diversi anni dopo l'infezione del SARS-CoV, gli autori suggeriscono l'importanza di un attento follow-up dei pazienti guariti dal COVID-19 nel lungo termine.

Con particolare attenzione alle sequele cardiologiche, percentuali comprese tra il 20 e il 30% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 ha mostrato un coinvolgimento cardiaco. Il danno cardiaco può essere dovuto a diverse cause, come un'invasione virale diretta, una incontrollata risposta infiammatoria oppure fenomeni ischemici. In relazione alla tipologia di danno cardiaco subito, nei pazienti possono manifestarsi importanti sequele cardiovascolari, subcliniche o clinicamente evidenti, sia temporanee che permanenti (Mitrani e coll., 2020). Quindi è importante tener presente che i pazienti con funzione cardiaca apparentemente recuperata possono ancora essere a rischio di malattia coronarica, fibrillazione atriale o aritmie ventricolari (Mitrani e coll., 2020).

Altro aspetto molto importante è senza dubbio la valutazione delle sequele polmonari da infezione da SARS-CoV-2, che nelle condizioni più gravi può determinare una sindrome da distress respiratorio

(ARDS). Dal punto di vista della diagnostica per immagini, i pazienti COVID presentano opacità a vetro smerigliato bilaterali con o senza consolidamento e con coinvolgimento preferenziale dei lobi inferiori. Fermo restando che la fibrosi polmonare può essere idiopatica, legata a fattori genetici o ambientali, è importante sottolineare come possa rappresentare una conseguenza riconosciuta dell'ARDS. La letteratura riporta come circa il 40% dei pazienti con COVID-19 sviluppi ARDS, il 20% dei quali in una forma severa. Risulta evidente come la prevalenza della fibrosi post-COVID-19 possa aumentare nel corso del tempo, ma alcuni dati indicano che, già alla dimissione, più di 1/3 dei guariti ha sviluppato anomalie fibrotiche, il 47% dei pazienti ha una ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e il 25% ha una ridotta capacità polmonare totale (TLC). In merito alle sequele polmonari causate dal SARS-CoV e dal MERS-CoV, è stato riportato come i pazienti guariti dal SARS-CoV, anche dopo un periodo di 15 anni, nel 4.6% dei casi, mostravano anomalie interstiziali; mentre, anche se abbiamo meno descrizioni in letteratura, nei pazienti guariti da MERS-CoV ci sono prove di anomalie fibrotiche alle radiografie del torace eseguite dopo la dimissione (Vasarmidi e coll., 2020).

Appare quindi evidente che monitorare tutte le eventuali sequele del COVID-19 assumerà sempre più importanza, per la salute dei pazienti e per una adeguata gestione del loro rientro al lavoro.

Bibliografia

- Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
- de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, Bertoluci MC; Brazilian Diabetes Society Study Group (SBD). Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2020 Aug 31;12:75. doi: 10.1186/s13098-020-00586-4.
- Fedele D, De Francesco A, Riso S, Collo A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutrition.* 2021 Jan;81:111016. doi: 10.1016/j.nut.2020.111016.
- Jennifer Lighter, Michael Phillips, Sarah Hochman, Stephanie Sterling, Diane Johnson, Fritz Francois, Anna Stachel. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin. Infect. Dis.* (2020) Jul 28 ;71(15):896-897. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2020 Sep 29:e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746.
- Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, Guastamacchia E, De Pergola G, Triggiani V. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review. *Endocrine.* 2020 Dec;70(3):441-453. doi: 10.1007/s12020-020-02444-9.
- Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm.* 2020 Nov;17(11):1984-1990. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
- Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med.* 2020 Sep;20(3):2557-2560. doi: 10.3892/etm.2020.8980.

Articoli in evidenza

Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S.

COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes.

[COVID-19 in persone con diabete: comprendere le ragioni di una prognosi peggiore]

Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Sep;8(9):782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.

Dall'inizio dell'epidemia di COVID-19 in Cina, è stata prestata molta attenzione alle persone diabetiche e affette da COVID-19 a causa della prognosi sfavorevole. I primi studi riguardavano principalmente persone con diabete di tipo 2, sebbene recenti indagini abbiano dimostrato che anche le persone con diabete di tipo 1 sono a rischio di infezione grave da COVID-19. È probabile che la ragione della prognosi peggiore nelle persone con diabete sia multifattoriale, riflettendo così la natura sindromica della patologia. Età, sesso, etnia, comorbidità come ipertensione e malattie cardiovascolari, obesità e uno stato pro-infiammatorio e pro-coagulativo probabilmente contribuiscono al rischio di esiti peggiori. Agenti ipoglicemizzanti e trattamenti antivirali possono modulare il rischio, ma è necessario valutare attentamente i limiti al loro utilizzo e le potenziali interazioni con i trattamenti COVID-19. Infine, la stessa sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2 potrebbe rappresentare un fattore di peggioramento per le persone con diabete, in quanto può causare complicazioni metaboliche acute attraverso effetti negativi diretti sulla funzione delle cellule beta. Questi effetti sulla funzione delle cellule beta potrebbero anche determinare chetoacidosi diabetica in soggetti diabetici, iperglicemia al ricovero ospedaliero in soggetti con anamnesi di diabete sconosciuta e diabete potenzialmente di nuova insorgenza.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32687793/>

de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, Bertoluci MC; Brazilian Diabetes Society Study Group (SBD).

Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis.

[Gravità e mortalità di Covid 19 in pazienti con diabete, ipertensione e malattie cardiovascolari: una meta-analisi.]

Diabetol Metab Syndr. 2020 Aug 31;12:75. doi: 10.1186/s13098-020-00586-4.

Background: Lo scopo di questo studio è valutare l'impatto di diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari e l'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ACEI/ARB) sulla gravità del decorso clinico (ventilazione meccanica invasiva o ricovero in unità di terapia intensiva o saturazione dell'ossigeno <90%) e sulla mortalità dei casi COVID-19.

Metodi: È stata eseguita una revisione sistematica dei database PubMed, Cochrane Library e SciELO per identificare gli articoli pertinenti pubblicati da dicembre 2019 al 6 maggio 2020. Sono stati inclusi quaranta articoli che coinvolgono 18.012 pazienti COVID-19.

Risultati: La meta-analisi ha mostrato che il diabete mellito e l'ipertensione sono moderatamente associati rispettivamente alla gravità e alla mortalità per COVID-19: diabete [OR 2,35 IC 95% 1,80-3,06 e OR 2,50 95% CI 1,74-3,59]; ipertensione: [OR 2,98 2,37-3,75 e OR 2,88 95% CI 2,22-3,74]. La malattia cardiovascolare è fortemente associata sia alla gravità che alla mortalità, rispettivamente [OR 4.02 (2.76-5.86) e OR 6.34 (3.71-10.84)]. Al contrario, l'uso di ACEI / ARB non era associato alla gravità del COVID-19.

Conclusioni: in conclusione, il diabete, l'ipertensione e le malattie cardiovascolari, in particolare, sono fattori di rischio importanti per la severità e la mortalità di persone con Covid-19 e devono essere attentamente considerate nella gestione dell'infezione.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32874207/>

Fedele D, De Francesco A, Riso S, Collo A.

Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview.

[Obesità, malnutrizione e deficit di oligoelementi nella pandemia della malattia da coronavirus (COVID-19): una visione globale.]

Nutrition. 2021 Jan;81:111016. doi: 10.1016/j.nut.2020.111016.

Il mondo sta attualmente affrontando la pandemia da coronavirus (COVID-19) che pone una grande pressione sui sistemi sanitari e sui lavoratori, una patologia che spesso presenta caratteristiche cliniche gravi e talvolta richiede l'ammissione in unità di terapia intensiva. Gli squilibri nello stato nutrizionale, comprendenti obesità e malnutrizione, sono rilevanti per l'esito clinico nella malattia acuta. L'infiammazione sistemica, la compromissione del sistema immunitario, la sarcopenia e le condizioni associate preesistenti, come malattie respiratorie, cardiovascolari e metaboliche legate all'obesità, potrebbero agire come fattori cruciali che collegano lo stato nutrizionale e il decorso e l'esito di COVID-19. Le Vitamine e gli oligoelementi svolgono un ruolo essenziale nel modulare la risposta immunitaria e lo stato infiammatorio. Nel complesso, la valutazione dello stato nutrizionale del paziente non è trascurabile per le sue implicazioni su suscettibilità, decorso, gravità e risposta alle terapie, al fine di eseguire un intervento nutrizionale su misura come parte integrante del trattamento dei pazienti con COVID-19. Lo scopo di questo studio è stato quello di rivedere i dati attuali sulla rilevanza dello stato nutrizionale, inclusi gli oligoelementi e lo stato vitaminico, che influenzano il decorso e l'esito della malattia 3 mesi dopo la dichiarazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dello stato di pandemia da COVID-19.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059127/>

Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, Guastamacchia E, De Pergola G, Triggiani V.

Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review.

[Meccanismi ipotizzati che spiegano la prognosi sfavorevole nei pazienti con diabete di tipo 2 con COVID-19: una revisione]

Endocrine. 2020 Dec;70(3):441-453. doi: 10.1007/s12020-020-02444-9.

Scopo

I dati epidemiologici suggeriscono che i pazienti affetti da Covid 19 e con comorbidità, soprattutto quelli con diabete mellito di tipo 2 (DM 2), sono predisposti a una prognosi infausta, che può comportare gravi problemi di salute. Lo scopo di questo lavoro è quello di rivedere i principali meccanismi rilevanti che possono contribuire a peggiorare il decorso clinico in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e Covid 19.

Risultati

Uno scarso controllo glicemico, un'elevata variabilità glicemica e le comorbidità correlate al diabete, in particolare le malattie cardiovascolari e l'obesità, contribuiscono a peggiorare la prognosi nel gruppo di pazienti sopra menzionato. Inoltre, sia una inefficiente risposta del sistema immunitario innato che una disregolazione delle citochine predispongono i pazienti con DM 2 a una ridotta clearance virale e a un'infezione polmonare e sistemica più grave una volta che si è verificata l'infezione da SARS-CoV-2. Attualmente non vi sono dati sufficientemente solidi per indicare o controindicare stabilire con certezza se i farmaci utilizzati per la terapia e la gestione dei pazienti diabetici possano rendersi responsabili di effetti avversi o protettivi.

Conclusioni

Gli individui con diabete mellito di tipo 2 dovrebbero essere considerati più vulnerabili al COVID-19 rispetto alla popolazione generale. Un'attenta gestione dei livelli glicemici e delle comorbidità legate al diabete rimane essenziale per evitare ulteriori complicazioni, e il monitoraggio del paziente durante la pandemia deve essere effettuato anche a distanza mediante telemedicina. Sono necessari ulteriori studi per chiarire se i farmaci normalmente utilizzati per la gestione del DM 2 e delle comorbidità associate possano avere un effetto protettivo o dannoso sul decorso clinico dei pazienti COVID-19.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32779091/>

Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H.

Assessment and characterization of post-COVID-19 manifestations.

[Valutazione e caratterizzazione delle manifestazioni post-COVID-19].

Int J Clin Pract. 2020 Sep 29:e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746.

Background: I sintomi e patologie post COVID-19 che sono comparse in molti sopravvissuti alla malattia, sono simili alla fatica sperimentata dopo la sindrome respiratoria acuta grave (SARS). Pertanto, lo studio ha lo scopo di indagare e caratterizzare le manifestazioni che compaiono dopo l'eradicazione dell'infezione da coronavirus e la sua relazione con la gravità della malattia.

Metodi: 287 sopravvissuti a COVID-19 sono stati inclusi nello studio, ognuno ha ricevuto un questionario diviso in tre parti principali a partire dai dati demografici dei soggetti, dati sulla severità del COVID-19 e altre comorbidità del soggetto, e infine dati sulle manifestazioni post-COVID-19. Sono stati prodotti grafici per visualizzare il collegamento tra diversi fattori.

Risultati: Solo il 10,8% di tutti i soggetti non ha presentato manifestazioni dopo la guarigione dalla malattia, mentre una grande percentuale di essi ha sofferto di diversi sintomi e malattie. Il sintomo più comune riportato era l'affaticamento (72,8%), manifestazioni più critiche come ictus, insufficienza renale, miocardite e fibrosi polmonare sono state riportate da una piccola percentuale dei soggetti. C'era una relazione tra la presenza di altre comorbidità e la gravità della malattia. Inoltre, la gravità del COVID-19 era correlata alla gravità delle manifestazioni post-COVID-19.

Conclusioni: Le manifestazioni post-COVID-19 sono in gran parte simili alla sindrome post-SARS. Tutti i soggetti guariti da COVID-19 devono essere sottoposti a monitoraggio a lungo termine per la valutazione e il trattamento dei sintomi e delle condizioni che potrebbero precipitare con una nuova infezione da coronavirus.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991035/>

Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ.

**COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors.
[Danno cardiaco da COVID-19: Implicazioni per sorveglianza ed outcomes a lungo termine nei sopravvissuti]**

Heart Rhythm. 2020 Nov;17(11):1984-1990. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.

Fino al 20-30% dei pazienti ricoverati in ospedale con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) ha presentato coinvolgimento miocardico. Un danno cardiaco acuto nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 è stato associato ad una maggiore morbilità e mortalità. Non ci sono dati su quanto il trattamento in acuto del COVID-19 possa influenzare la fase di convalescenza o il recupero e la funzionalità cardiaca a lungo termine. Le miocarditi da altri virus patogeni possono evolvere in una disfunzione miocardica palese o subclinica, e la morte improvvisa è stata descritta nella fase di convalescenza della miocardite virale. Ciò solleva preoccupazioni per i pazienti che si stanno riprendendo dal COVID-19. Alcuni pazienti avranno anomalie cardiovascolari subcliniche e forse evidenti. Pazienti con un apparente recupero della funzionalità cardiaca possono ancora essere a rischio di cardiomiopatia e aritmie cardiache. È necessario uno screening per il coinvolgimento cardiaco nella fase di convalescenza per i pazienti guariti da COVID-19 con un danno cardiaco associato. Il tipo di test e terapie per la disfunzione miocardica post COVID-19 dovranno essere determinate. Pertanto, ora è il momento di pianificare registri e studi clinici appropriati per valutare adeguatamente questi problemi e prepararsi per sequele a lungo termine di “sindrome cardiaca post-COVID-19”.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319645/>

Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM.

Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review).

[La fibrosi polmonare all'indomani dell'era COVID-19 (Revisione)].

Exp Ther Med. 2020 Sep;20(3):2557-2560. doi: 10.3892/etm.2020.8980.

L'anno 2020 è stato caratterizzato dalla pandemia da COVID-19 che ha provocato più di mezzo milione di morti negli ultimi mesi. L'elevata mortalità è associata a insufficienza respiratoria acuta grave che si traduce in ricovero in terapia intensiva e intubazione. Mentre si affronta questa malattia mortale, è necessario condurre ricerche e osservazioni cliniche per valutare gli effetti a lungo termine della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) COVID-19. Biomarcatori clinici e di laboratorio dovrebbero essere studiati per essere in grado di prevedere il sottogruppo di pazienti che peggioreranno o svilupperanno la fibrosi polmonare. L'opportunità della medicina personalizzata è una buona soluzione da prendere in considerazione per questi pazienti.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401793/>

Evidenze Occupazionali

Inquadramento

La pandemia da COVID-19 espone gli operatori sanitari ad un elevato rischio di contrarre l'infezione. Tuttavia, dati in merito agli operatori impegnati in prima linea sono piuttosto limitati. Il rischio di infezione degli operatori sanitari rispetto alla popolazione generale e l'efficacia dei dispositivi di protezione individuale sono stati investigati in uno studio prospettico osservazionale condotto su una popolazione di operatori della Gran Bretagna e degli Stati Uniti d'America (Nguyen e coll. 2020). Un totale di 5545 casi di infezione sono stati riportati in una popolazione generale composta da oltre 2 milioni di soggetti e 99795 operatori sanitari. Rispetto alla popolazione generale, gli operatori sanitari presentavano un rischio significativamente più elevato di risultare positivi alle indagini per Covid-19 (HR aggiustata pari a 11.61, 95%IC 10.93- 12.33). Tra gli operatori, soggetti di colore, di provenienza asiatica e appartenenti a minoranze etniche presentavano un rischio significativamente più elevato di infezione rispetto a soggetti bianchi non-ispanici. Il rischio risultava sovrapponibile negli uomini e nelle donne. In relazione all'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, gli operatori che riferivano di riutilizzare i propri dispositivi o un loro inadeguato utilizzo, presentavano un rischio di positività ai test per Covid-19 significativamente più elevato rispetto a coloro che riferivano un adeguato utilizzo dei dispositivi. Tuttavia, il riscontro di un rischio elevato, anche in soggetti con un adeguato approvvigionamento di dispositivi, suggeriva l'importanza, non solo di avere a disposizione dispositivi adeguati per qualità e disponibilità, ma anche di adeguate procedure per il loro corretto impiego. In relazione alla tipologia di attività assistenziale svolta, il più elevato rischio di positività al test, rispetto alla popolazione generale, era riscontrato in coloro che lavoravano in contesti ospedalieri, in reparti di degenza, e in coloro che erano impiegati in case di cura. In tale contesto, una percentuale più elevata di operatori riferiva un utilizzo non adeguato dei dispositivi di protezione individuale.

Gli operatori sanitari possono infettarsi sul posto di lavoro, attraverso il contatto diretto o indiretto con i pazienti affetti, o come risultato di una trasmissione in comunità (Bielicki, 2020). Il rischio di infezione negli ambienti di vita è gestito mediante misure preventive di salute pubblica, mentre il rischio di trasmissione occupazionale è primariamente gestito mediante procedure adottate a livello di singola realtà lavorativa, in relazione alle caratteristiche della struttura e della composizione della forza lavoro, considerata anche l'ampia variabilità della condizione epidemiologica vissuta in prima linea dagli operatori. Dal momento che l'efficacia della prevenzione è correlata al rispetto delle misure di prevenzione dell'infezione, incluso l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale,

risulta dunque fondamentale definire appropriate strategie di gestione del rischio. A tal proposito il primo passaggio riguarda la valutazione del rischio, basata prioritariamente sull'analisi del tipo di contatto che può verificarsi in relazione alla mansione, l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, l'effettuazione di procedure a rischio di emissione di aerosol e la distanza mantenuta dai pazienti Covid, al fine di organizzare procedure di monitoraggio e gestione adeguate. Tuttavia, gli Autori sottolineano come tale approccio possa essere più funzionale a situazioni con una bassa incidenza di casi in comunità rispetto a tutte le altre situazioni in cui tutti gli operatori sanitari dovrebbero essere considerati a moderato/alto rischio di contrarre l'infezione. Altro aspetto fondamentale è la definizione di adeguati protocolli di monitoraggio degli operatori che tengano conto di possibili aspetti favorevoli e possibili criticità (Figura 1).

	Advantages	Disadvantages
Monitoring HCW contacts		
Risk assessment of HCW contacts	Can identify HCWs at considerable risk of acquiring SARS-CoV-2 in the health-care setting and focus resources on active monitoring or proactive laboratory testing; can support implementation of quarantine measures for a specific group of HCWs, minimising the effect on the workforce and maximising containment of SARS-CoV-2 within the health-care environment	Can reduce awareness that interactions with any patients with COVID-19 (known or unknown) carry some risk of nosocomial transmission to HCWs; can be confusing when understanding of the optimal PPE remains unclear; can undermine HCW engagement with key IPC measures other than PPE (eg. hand hygiene and physical distancing) in the erroneous belief that these are ineffective; might not be relevant in settings where some level of PPE is universally recommended (eg. wearing of surgical masks for all patient contacts) and there is high adherence to other IPC measures
Use of (self)quarantine after contact	Can maximise containment of SARS-CoV-2 within the health-care environment, especially in HCWs who may have no, few, or atypical symptoms; can reduce HCW anxiety about contracting SARS-CoV-2 in the workplace from colleagues with known exposure	Can rapidly deplete the workforce, particularly in cases of HCWs infected with SARS-CoV-2 exposing many colleagues or when there is uncontrolled community transmission, with HCWs exposed outside of the hospital; might not be relevant in settings where some level of PPE is universally recommended (eg. wearing surgical mask for all patient contacts) and there is high adherence to other IPC measures
Symptom monitoring of HCWs		
Active (eg. at the start of shifts or through regular telephone or email reporting)	Can support the reliable reporting of signs and symptoms compatible with SARS-CoV-2 infection; can lead to earlier identification of symptomatic HCWs, and therefore support targeted timely testing to reduce exposure of colleagues and patients; can be an opportunity to interact with HCWs about their general psychological and physical wellbeing to provide wider support	Can present a considerable administrative and resource challenge, depending on the exact method of active monitoring and selection of HCWs who undergo active monitoring; can lead to a rapid depletion of staff if minor symptoms lead to (self)isolation without SARS-CoV-2 testing; might be a drain on resources, especially in cases of clusters involving multiple HCWs and in settings where large sections of a hospital are dedicated to the care of patients with COVID-19
Self-monitoring	Can reduce the barrier to HCW SARS-CoV-2 testing, if a simple algorithm is combined with clear advice on how to access testing; can involve the majority of HCWs in one facility, thereby detecting SARS-CoV-2 cases among personnel resulting from known and unknown exposures within and outside of the health-care setting; can be supported using digital tools, such as symptom monitoring apps	Can be unreliable if HCWs do not consider self-monitoring sufficiently important, or do not disclose symptoms when present, or when a typical or very mild symptoms are frequent among affected HCWs; can lead to a rapid depletion of staff if minor symptoms lead to (self)isolation without SARS-CoV-2 testing; might be ineffective unless clear contacts in occupational health or their delegates are defined and accessible to advise on required measures when symptoms are detected
SARS-CoV-2 testing of HCWs: identification of cases		
Regular testing (screening)	Can detect asymptomatic or mildly symptomatic cases and can reduce the risk of nosocomial transmission to other staff and patients; can provide an opportunity to check in at regular intervals with occupational health or other public health authority delegates	Can have a major impact on testing capacity depending on volume and frequency of HCW testing, potentially with few cases detected; can provide insufficient information if done intermittently, because positive HCWs might have been infected for an unknown period of time before being sampled and negative HCWs could become positive in the time between tests; might increase the sense of insecurity among staff if large numbers of asymptomatic or mildly symptomatic positive HCWs are identified, when the relevance of this finding for onward transmission is unclear (especially in settings with universal PPE for all patient contacts and high adherence to other IPC measures); can engender a potentially misdirected sense of security to staff
Responsive testing (to symptoms)	Can support rapid identification of HCWs infected by SARS-CoV-2 to provide adequate clinical support and inform self-isolation; can provide a sense of security to staff working in close proximity with colleagues (eg. ICUs, operating theatres, emergency departments); can represent an efficient use of resources, especially if the threshold for accessing testing is low, sampling is carried out rapidly after onset of symptoms, and results are available in a timely fashion	Can lead to delays in identification of symptomatic SARS-CoV-2 positive HCWs by relying on (self-) identification of symptoms if pathways to accessing testing are unclear or cumbersome, or if HCWs feel uncomfortable with accessing testing because of fear or stigma; might not identify asymptomatic or oligosymptomatic SARS-CoV-2 positive HCWs who could theoretically represent a source of infection for other staff or patients
Management of SARS-CoV-2 infected HCWs		
Application of standard isolation duration	Can prevent a difficult to justify disconnect between public health measures and special provisions for HCWs; could ensure that the risk of introduction of SARS-CoV-2 from the health-care setting to the community is minimised	Might result in staff shortages, especially if isolation is symptom-driven rather than limited to individuals who are confirmed to be SARS-CoV-2 positive
Repeat PCR testing	Can identify HCWs no longer shedding SARS-CoV-2 and therefore assumed to have a low risk of transmitting the virus to other staff and patients; can provide a sense of security to staff working in close proximity with colleagues (eg. ICUs, operating theatres, emergency departments); can provide reassurance of safety to return to work in areas with high-risk patients (eg. on haemato-oncology or transplant units)	Might worsen staff shortages, particularly when the link between SARS-CoV-2 detection and transmissibility is unclear for infected people who are no longer symptomatic
SARS-CoV-2 serology testing	Could identify HCWs after SARS-CoV-2 infection and who might have some protection; could support more directed deployment of HCWs after SARS-CoV-2 infection	Could falsely reassure HCWs of being immune to SARS-CoV-2 when the correlates and duration of protection are insufficiently understood; could produce misleading data owing to the current lack of validated, scalable tests
HCW=health-care worker. ICU=intensive care unit. IPC=infection prevention and control. PPE=personal protective equipment. SARS-CoV-2=severe acute respiratory coronavirus 2.		
Table: Advantages and disadvantages of HCW monitoring, evaluation, and management during the COVID-19 pandemic		

Figura 1. Da Bielicki e coll. 2020

Algoritmi finalizzati alla gestione degli operatori esposti e di coloro che sono risultati positivi ai test diagnostici dovrebbero promuovere il benessere dei lavoratori e la riduzione della trasmissione ai colleghi e ai pazienti, senza andare ad impattare sull'efficienza dell'attività assistenziale. Un equilibrio, questo, sempre molto complesso da raggiungere. L'uso corretto dei dispositivi di protezione individuale e una buona aderenza alle misure di prevenzione e controllo delle infezioni dovrebbe rendere il rischio di infezione da SARS-CoV-2 per gli operatori sanitari che curano pazienti Covid-19 molto basso. Il monitoraggio di sintomi compatibili con Covid-19 è essenziale durante le

procedure di triage effettuate prima dell'inizio del turno. Considerata la pressione psicologica vissuta dagli operatori in questo periodo di pandemia, dovuta sia alle richieste intrinseche alla mansione che alle preoccupazioni sulla disponibilità di dispositivi di protezione individuale, politiche di gestione a supporto dei lavoratori dovrebbero includere anche interventi finalizzati alla precoce identificazione delle loro esigenze psicologiche. Il distanziamento fisico ha un ruolo fondamentale nella prevenzione del contagio e dovrebbe sempre essere incoraggiato tra i colleghi, durante le riunioni, durante i pasti e negli uffici. Un rapido accesso ai test di laboratorio per la diagnosi di Covid-19 dovrebbe essere garantito agli operatori sanitari ed è importante per il mantenimento di una adeguata forza lavoro. Tuttavia, secondo gli Autori, lo screening regolare degli operatori mediante metodica PCR appare una misura non efficace in mancanza di algoritmi che definiscano correttamente le popolazioni che possono beneficiare di tale intervento e la frequenza dei test. Tali algoritmi sarebbero necessari anche a supportare adeguate e condivise procedure di rientro al lavoro. Promuovere l'auto-monitoraggio/controllo e la cura personale, fornendo agli operatori un accesso agevole ai test diagnostici, al supporto medico e psicosociale potrebbe supportare un rientro al lavoro tempestivo e in sicurezza a beneficio dei pazienti e degli operatori stessi.

Al fine di adottare adeguate misure di prevenzione e protezione, è fondamentale effettuare un'attenta valutazione dei rischi. Considerata l'importanza dell'inalazione di piccole particelle infettive nella trasmissione dell'infezione, la gestione del rischio occupazionale dovrebbe essere focalizzata all'eliminazione o alla riduzione proprio dell'esposizione a tali particelle, in modo da agire sulla fonte e sulle possibili vie di contagio del virus, piuttosto che sul solo controllo del soggetto recettore mediante dispositivi di protezione respiratoria. Brosseau e coll. (2020), in tale scenario, propongono una valutazione qualitativa del rischio e un modello di gestione basato sul "control banding". Il "control banding" è una metodologia qualitativa utilizzata per identificare il livello di rischio occupazionale, che corrisponde a specifiche misure di controllo, per diverse mansioni lavorative. Tale approccio è generalmente impiegato in contesti di esposizione al rischio chimico per cui sono limitate le informazioni tossicologiche o epidemiologiche relative alle sostanze utilizzate e per cui sono disponibili pochi dati quantitativi per la valutazione dell'esposizione. Tuttavia, la sua applicazione in un contesto di esposizione a rischio biologico potrebbe essere utile per l'identificazione di mansioni a rischio più elevato e incoraggiare l'uso di strategie di gestione dirette alla fonte dell'esposizione o alle vie di contagio, prima di ricorrere ai dispositivi di protezione individuale, con l'obiettivo finale di riservare tali dispositivi alle categorie con rischio più elevato (Sietsema e coll. 2019). Nell'ambito del "control banding" applicato al rischio biologico, i due passaggi chiave sono l'identificazione della tossicità del microrganismo e la determinazione dell'esposizione. Per la tossicità del microrganismo, è possibile utilizzare una classificazione che comprende quattro livelli di rischio differenti, che vanno

da R1 per gli agenti che non causano malattie negli adulti sani, a R4, agenti che possono causare nell'uomo malattie gravi o letali. Il SARS-CoV-2 rientra, secondo quanto indicato dai National Institutes of Health statunitensi in un livello di rischio 3. Questo livello di tossicità viene associato ad un differente livello di esposizione che deriva, in maniera qualitativa, dalla probabilità di esposizione al virus, basata sulla possibilità di contatto interpersonale con potenziali soggetti infetti sul posto di lavoro e sulla durata del contatto durante una giornata o un turno lavorativo. Una volta determinati questi fattori, ogni attività lavorativa viene associato a una di tre possibili bande di controllo (A, B o C) cui corrispondono delle precise strategie di gestione. Gli Autori sostengono come il “control banding” possa essere applicato all'attuale stato di pandemia Covid-19 e illustrano come le misure di controllo dell'esposizione suggerite da tale metodologia possano supportare una riapertura in sicurezza dei luoghi di lavoro (Figura 2).

Table 3. Selection of controls by control band.

Control band	Control options
A	Source controls first Pathway controls second—generally prudent Receptor controls—generally not necessary
B	Source controls first—may require multiple options Pathway controls second—may require multiple options Receptor controls—only if source and pathway controls are not effective
C	Source controls first—may require multiple options Pathway controls second—may require multiple options Receptor controls—may be prudent

Figura 2. Da Brosseau e coll. 2020

La banda di controllo A, riservata all'esposizione a microrganismi del gruppo di rischio 1 o con improbabile esposizione ai microrganismi del gruppo di rischio 2 e 3, richiede l'utilizzo dei controlli alla sorgente e sulle vie di contagio. Il controllo dei recettori, attraverso i dispositivi di protezione individuali, non è necessario per i lavori che rientrano in tale categoria. I lavori che rientrano nella fascia di controllo B sono quelli in cui l'esposizione è improbabile, ma la tossicità (gruppo di rischio) è elevata o in cui le esposizioni sono possibili o probabili e la tossicità moderata (gruppi di rischio 2

e 3). I controlli per la banda B dovrebbero concentrarsi principalmente sulle sorgenti, sulle vie di trasmissione e potrebbero essere necessari controlli dei recettori, come ultima risorsa. Solo nella banda di controllo C, riservata alle esposizioni possibili e probabili a microrganismi con elevato livello di tossicità, dovrebbero essere presi in considerazione i controlli da effettuare sui recettori, come la protezione respiratoria, oltre che i controlli della fonte e sulle vie di trasmissione.

Durante una pandemia il controllo della sorgente è molto complicato in quanto ogni persona presente in un luogo di lavoro (colleghi, clienti, visitatori, ecc.) potrebbe essere una fonte di esposizione virale. La prevalenza della trasmissione dai soggetti asintomatici o in fase presintomatica varia dal 20 al 60% in alcuni contesti.

Esempi di controlli sulla sorgente potrebbero essere:

- Eliminare tutte le attività in presenza e favorire attività tramite telefono, internet, o da remoto;
- Condurre screening sullo stato di salute dei dipendenti prima dell'arrivo al lavoro;
- Pulire le superfici ed eliminare le attività che possono contribuire alla aerosolizzazione di particelle infettive depositate.
- Eliminare le riunioni in presenza sostituendole con metodi di comunicazione da remoto.
- Adattare gli orari per limitare il numero di persone presenti in un luogo di lavoro in qualsiasi momento.
- Riorganizzare i luoghi di aggregazione (mense, bagni, sale conferenze, ingressi e uscite) per limitare il numero di accessi.

I controlli sulle vie di trasmissione potrebbero includere:

- Posizionare barriere che interrompano il flusso di aerosol infettivi tra la sorgente e i recettori.
- Favorire i ricambi d'aria all'ora.
- Designare zone "calde" e "fredde" o "pulite" e "sporche" che separino le fonti infettive dai recettori.
- Garantire la distanza negli ambienti con molta affluenza, tenendo presente che le particelle provenienti da tosse e starnuti possono arrivare a distanze superiori a 1,8 m.
- Utilizzare sistemi di ventilazione localizzata.
- Utilizzare filtri dell'aria portatili ad alta efficienza per rimuovere le particelle vicino alla sorgente e migliorare la miscelazione dell'aria.

Solo come ultima risorsa, potrebbero essere necessari controlli dei recettori. In caso di pandemia, quando i controlli sui recettori, come i dispositivi di protezione individuale, scarseggiano, è necessario fare ogni tentativo per riservare tali dispositivi ai lavoratori la cui esposizione li colloca nella fascia di controllo C e ai lavoratori per cui il controllo dell'esposizione non può essere effettuata facilmente alla fonte e sulle vie di contagio, come gli operatori sanitari. Brosseau e coll. (2020)

descrivono l'applicazione di tale metodologia a differenti contesti occupazionali. Nel caso del settore dei trasporti, un ambito che deve garantire la sua piena funzionalità nonostante il contesto pandemico, è importante considerare che autisti di bus e metropolitane sono a costante contatto con altri colleghi e con l'utenza, generalmente a distanza ravvicinata e lavorano in veicoli chiusi per la maggior parte dei casi. Per questa categoria di lavoratori, il livello di esposizione può essere considerato massimo, e combinato con il rischio 3 di "tossicità" per SARS-CoV-2, permette di definire il livello di rischio più elevato, con tutte le misure di gestione che ne conseguono. Allo stesso modo, lavoratori dei magazzini, come gli oftalmologi e gli agenti di pattuglia della polizia, per la possibilità di contatto interpersonale, la distanza e la possibile durata dei contatti sono inseriti nella fascia di rischio più elevata. Il lavoro descrive nel dettaglio possibili misure di gestione per le peculiari caratteristiche di ogni differente ambiente di lavoro considerato.

Uno studio statunitense ha mostrato i risultati di un'indagine sulla sieroprevalenza di anticorpi specifici contro SARS-CoV-2 in un gruppo di vigili del fuoco e personale paramedico, mettendo in evidenza il ruolo dei test sierologici in un progetto di sorveglianza medica finalizzata alla valutazione della diffusione dell'infezione e al rientro al lavoro (Caban-Martinez e coll. 2020). Gli Autori hanno stimato la sieroprevalenza degli anticorpi anti- SARS-CoV-2 (solo IgG, solo IgM o IgG/IgM) in 203 membri (vigili del fuoco e paramedici) di un dipartimento dei vigili del fuoco municipale. Nello specifico, lo studio ha evidenziato un tasso di positività pari all'8.9% dell'intera forza lavoro (18 membri del personale), di cui il 3.9% (otto vigili del fuoco/paramedici) erano IgG positivi, il 3.9% (otto vigili del fuoco/paramedici) IgM positivi e lo 0.1% (due vigili del fuoco/paramedici) erano IgG e IgM positivi. Il numero di contatti con casi Covid-19 era risultato più alto in coloro che avevano avuto un test positivo rispetto ai soggetti negativi (13.3 vs. 7.31, $p= 0.022$). Tuttavia, è necessario interpretare con molta cautela i risultati dei test sierologici. Infatti quando la prevalenza di Covid-19, basata su test sierologici risulta bassa, il rischio di falsi positivi può essere elevato. In questo studio l'uso dei dispositivi di protezione individuale, sebbene in maniera non statisticamente significativa, era inferiore per i vigili del fuoco risultati positivi rispetto a coloro risultati negativi al test sierologico per anticorpi specifici anti SARS-CoV-2 (85,7% vs 94,2% rispettivamente).

Per limitare la diffusione del virus SARS-CoV-2, un recente documento dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi ha raccomandato l'uso comunitario di mascherine, in particolare di mascherine multistrato senza valvola, in quanto riducono l'emissione di goccioline respiratorie cariche di particelle virali e generate nel parlare, tossire e starnutire. Tali maschere in tessuto, non solo bloccano efficacemente la maggior parte delle goccioline di grandi dimensioni (cioè 20-30 micron e più grandi), ma possono anche bloccare l'emissione di goccioline e particelle (spesso chiamate aerosol) inferiori a 10 micron che possono aumentare in numero in relazione al volume del

discorso e specifiche tipologie di fonazione. Le maschere in tessuto multistrato possono bloccare fino al 50-70% di queste goccioline e particelle. Gli studi dimostrano che i materiali utilizzati per le maschere in tessuto possono anche ridurre l'esposizione di chi le indossa a goccioline infettive attraverso la filtrazione di goccioline fini e particelle inferiori a 10 micron. Tale effetto sinergico garantirebbe un'adeguata protezione personale nonché la prevenzione del contagio che aumenterebbe con l'aumentare del numero di persone che indossano le mascherine di comunità in maniera corretta ed appropriata (CDC, 2020). Tali risultati sono supportati anche da evidenze occupazionali che hanno dimostrato come, nel caso di due parrucchieri sintomatici che avevano interagito per una media di 15 minuti con 167 clienti in un periodo di 8 giorni di lavoro, 67 di coloro che hanno accettato di essere intervistate e di sottoporsi al test, nessuna ha manifestato l'infezione. Tale dato può essere giustificato dall'efficacia protettiva esercitata dalle mascherine, un dispositivo il cui utilizzo è obbligatorio in tali realtà commerciali (Hendrix e coll. In press).

Bibliografia

Bielicki JA, Duval X, Gobat N, Goossens H, Koopmans M, Tacconelli E, van derWerf S. Monitoring approaches for health-care workers during the COVID-19 pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10):e261-e267. doi:10.1016/S1473-3099(20)30458-8.

Brosseau LM, Rosen J, Harrison R. Selecting Controls for Minimizing SARSCoV-2 Aerosol Transmission in Workplaces and Conserving Respiratory Protective Equipment Supplies. *Ann Work Expo Health.* 2020 Aug 21:wxaa083. doi:10.1093/annweh/wxaa083.

Caban-Martinez AJ, Schaefer-Solle N, Santiago K, Louzado-Feliciano P, Brotons A, Gonzalez M, Issenberg SB, Kobetz E. Epidemiology of SARS-CoV-2 antibodies among firefighters/paramedics of a US fire department: a cross-sectional study. *Occup Environ Med*. 2020 Dec;77(12):857-861. doi: 10.1136/oemed-2020-106676.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Scientific Brief: Community Use of Cloth Masks to Control the Spread of SARS-CoV-2. Nov. 20, 2020. Disponibile al sito internet: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/masking-science-sars-cov2.html>.

Hendrix MJ, Walde C, Findley K, Trotman R. Absence of Apparent Transmission of SARS-CoV-2 from Two Stylists After Exposure at a Hair Salon with a Universal Face Covering Policy - Springfield, Missouri, May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 17;69(28):930-932. doi: 10.15585/mmwr.mm6928e2.

Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo CG, Ma W, Mehta RS, Warner ET, Sikavi DR, Lo CH, Kwon S, Song M, Mucci LA, Stampfer MJ, Willett WC, Eliassen AH, Hart JE, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Davies R, Capdevila J, Lee KA, Lochlainn MN, Varsavsky T, Sudre CH, Cardoso MJ, Wolf J, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ, Chan AT; COronavirus Pandemic Epidemiology Consortium. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020 Sep;5(9):e475-e483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X.

Articoli in evidenza

Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo CG, Ma W, Mehta RS, Warner ET, Sikavi DR, Lo CH, Kwon S, Song M, Mucci LA, Stampfer MJ, Willett WC, Eliassen AH, Hart JE, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Davies R, Capdevila J, Lee KA, Lochlainn MN, Varsavsky T, Sudre CH, Cardoso MJ, Wolf J, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ, Chan AT; COronavirus Pandemic Epidemiology Consortium.

Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study.

[Rischio di COVID-19 tra gli operatori sanitari in prima linea e la comunità: uno studio prospettico di coorte.]

Lancet Public Health. 2020 Sep;5(9):e475-e483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X.

Introduzione: I dati per gli operatori sanitari in prima linea e il rischio di COVID-19 sono limitati. Lo studio ha cercato di valutare il rischio di COVID-19 tra gli operatori sanitari in prima linea rispetto alla popolazione generale e l'effetto dei dispositivi di protezione individuale (DPI) sul rischio. Metodi: è stato condotto uno studio di coorte prospettico osservazionale nel Regno Unito e negli Stati Uniti nella popolazione generale, compresi gli operatori sanitari di prima linea, utilizzando i dati auto-riportati dall'applicazione per smartphone (app) COVID Symptom Study, dal 24 marzo (Regno Unito) e dal 29 marzo (USA) al 23 aprile 2020. I partecipanti erano utenti volontari dell'app e al primo utilizzo hanno fornito informazioni su fattori demografici (inclusi età, sesso, razza o origine etnica, altezza e peso e occupazione) e anamnesi, e successivamente hanno riportato qualsiasi sintomo di COVID-19. Il modello di Cox è stato utilizzato per stimare gli hazard ratio (HR) aggiustati multivariate in merito all'obiettivo primario, il riscontro di un test positivo per Covid-19. L'app COVID Symptom Study è registrata presso ClinicalTrials.gov, NCT04331509. Risultati: Tra 2.035.395 individui della popolazione generale e 99.795 operatori sanitari in prima linea, sono stati segnalati 5545 casi positive al Covid-19, su un totale di 34.435.272 giorni-persona. Rispetto alla popolazione generale, gli operatori sanitari in prima linea sono risultati a maggior rischio di avere un test positivo per Covid-19 (HR aggiustato 11.61, IC 95% 10.93–12.33). Per tenere conto delle differenze nella frequenza dei test tra gli operatori sanitari di prima linea e la popolazione generale e quindi del possibile bias di selezione, è stato utilizzato un modello ponderato di probabilità inverso per aggiustare per la probabilità di ricevere un test COVID-19 (HR aggiustato 3.40, 95% CI 3.37–3.43). Anche analisi secondarie e post-hoc hanno suggerito che l'adeguatezza dei DPI, il contesto clinico e l'origine etnica erano fattori importanti nell'influenzare il rischio di infezione. Interpretazione: Nel Regno Unito e negli Stati Uniti, il rischio di avere un test positivo per Covid-19 risultava aumentato tra gli operatori sanitari in prima linea. I sistemi sanitari dovrebbero garantire un'adeguata disponibilità di DPI e sviluppare strategie aggiuntive per proteggere gli operatori sanitari dal Covid-19, in particolare quelli di colore, di etnia asiatica e minoritaria. È necessario un ulteriore follow-up di questi risultati osservazionali.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745512/>

Bielicki JA, Duval X, Gobat N, Goossens H, Koopmans M, Tacconelli E, van der Werf S.

Monitoring approaches for health-care workers during the COVID-19 pandemic.

[Approcci di monitoraggio per gli operatori sanitari durante la pandemia COVID-19.]

Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e261-e267. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30458-8. Epub 2020 Jul 23.

Gli operatori sanitari sono fondamentali per qualsiasi sistema sanitario. A causa della pandemia COVID-19, gli operatori sanitari corrono un rischio sostanzialmente maggiore di contrarre l'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) con la sindrome respiratoria acuta grave e potrebbero subire danni considerevoli. A seconda della fase della pandemia, i pazienti con COVID-19 potrebbero non essere la principale fonte di infezione di SARS-CoV-2 e gli operatori sanitari potrebbero essere esposti a pazienti atipici, familiari infetti, contatti e colleghi o vivere in comunità di trasmissione attiva. Strategie chiare per supportare e gestire in modo appropriato gli operatori sanitari esposti e infetti sono essenziali per garantire una gestione efficace del personale e per generare fiducia sul posto di lavoro. Queste strategie di gestione dovrebbero concentrarsi sulla stratificazione del rischio, sul monitoraggio clinico adeguato, sull'accesso precoce alla diagnostica e su misure decisionali di allontanamento e rientro al lavoro. I responsabili politici devono supportare le strutture sanitarie nella gestione di una pandemia che sarà probabilmente caratterizzata da un'incidenza locale differente per mitigare l'impatto di questa pandemia sulla forza lavoro.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711692/>

Brosseau LM, Rosen J, Harrison R.

Selecting Controls for Minimizing SARS- CoV-2 Aerosol Transmission in Workplaces and Conserving Respiratory Protective Equipment Supplies.

[Selezione dei controlli per ridurre al minimo la trasmissione di aerosol SARS-CoV-2 nei luoghi di lavoro e conservare le forniture di dispositivi di protezione delle vie respiratorie.]

Ann Work Expo Health. 2020 Aug 21:wxaa083. doi: 10.1093/annweh/wxaa083.

Con la crescente evidenza che l'inalazione di piccole particelle infettive sia un'importante modalità di trasmissione del SARS-CoV-2, la valutazione dei rischi sul posto di lavoro dovrebbe concentrarsi sulla possibile eliminazione o sulla riduzione di tali esposizioni applicando la gerarchia dei controlli. Lo studio descrive come adattare il modello di "control banding" per le infezioni trasmissibili attraverso aerosol al fine di incoraggiare l'utilizzo di sistemi di controllo della sorgente e delle vie di esposizione/trasmissione, prima dei controlli dei recettori (mediante dispositivi di protezione individuale). Considerando il fatto che gli organismi trasmissibili attraverso aerosol mostrino una relazione dose-risposta, caratterizzata dal fatto che esposizioni più elevate derivano da tempi di contatto più lunghi o concentrazioni nell'aria più elevate, questo modello di control banding offre un metodo sistematico per identificare una serie di controlli sulla fonte o sulle vie di trasmissione che potrebbe eliminare o ridurre la necessità di controlli dei recettori. Lo studio descrive diversi esempi per i lavoratori ad alto rischio di esposizione in categorie essenziali o per lavoratori che rientrano al lavoro. L'obiettivo dell'utilizzo di strategie di control banding per tali lavoratori vuol dire sviluppare programmi efficaci di prevenzione delle infezioni e delle malattie e conservare i dispositivi di protezione individuale.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32820333>

Caban-Martinez AJ, Schaefer-Solle N, Santiago K, Louzado-Feliciano P, Brotons A, Gonzalez M, Issenberg SB, Kobetz E.

Epidemiology of SARS-CoV-2 antibodies among firefighters/paramedics of a US fire department: a cross-sectional study.

[Epidemiologia degli anticorpi SARS-CoV-2 tra i vigili del fuoco /paramedici di un dipartimento dei vigili del fuoco degli Stati Uniti: uno studio trasversale.]

Occup Environ Med. 2020 Dec;77(12):857-861. doi: 10.1136/oemed-2020-106676.

Obiettivi: stima della sieroprevalenza degli anticorpi anti- SARS-CoV-2 nella forza lavoro (vigili del fuoco e paramedici) di un dipartimento dei vigili del fuoco della Florida meridionale situato nell'epicentro di un'epidemia di stato.

Metodi: è stato condotto uno studio trasversale per stimare la sieroprevalenza degli anticorpi anti SARS-CoV-2 utilizzando un'immunoglobulina rapida (Ig) M-IgG nei vigili del fuoco/paramedici raccolti su un periodo di 2 giorni, 16-17 aprile 2020. Al personale dei vigili del fuoco è stato inviato tramite e-mail un sondaggio per valutare i sintomi di COVID-19 e l'esposizione lavorativa il giorno prima del test programmato degli anticorpi drive-through presso una stazione dei vigili del fuoco stabilita. I vigili del fuoco/personale paramedico fuori servizio e in servizio hanno effettuato il test in drive through utilizzando i propri veicoli o veicoli di servizio Risultati: Tra i 203 vigili del fuoco/paramedici che compongono la forza lavoro dei vigili del fuoco, 18 vigili del fuoco/paramedici (8,9%) sono risultati positivi agli anticorpi anti SARS-CoV-2, di cui 8 vigili del fuoco/paramedici (3,9%) erano solo IgG positivi, 8 (3,9 %) erano solo IgM positivi e 2 (0,1%) erano IgG/IgM positivi. Si stima che il valore predittivo positivo (PPV) del test sierologico sia del 33,2% e il valore predittivo negativo del 99,3%. Il numero medio dei contatti di un caso COVID-19 (cioè, entro 6 piedi da una persona infetta, ovvero paziente COVID-19 confermato in laboratorio o probabile, per ≥ 15 min) riscontrati tra i vigili del fuoco/paramedici era più alto per quelli con sierologia positiva rispetto a quelli con sierologia negativa (13,3 casi vs 7,31 casi; $p=0,022$).

Conclusione: il test rapido degli anticorpi IgM-IgG SARS-CoV-2 ha documentato l'infezione in una fase iniziale e in quella avanzata in una forza lavoro dei vigili del fuoco, fornendo informazioni su un progetto di sorveglianza medica più ampio per il rientro al lavoro dei vigili del fuoco/paramedici. Dato il PPV relativamente basso del test sierologico utilizzato in questo studio nell'aprile 2020, è necessario usare cautela nell'interpretazione dei risultati del test.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764107/>