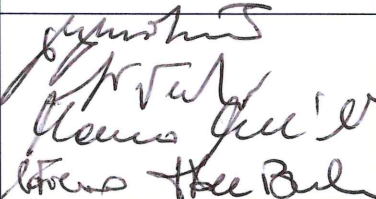




 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE RIETI UOC Risk Management e Qualità Direzione Medica Ospedale Dipartimento Aziendale Professioni Sanitarie UOSD Laboratorio analisi UOSD Malattie infettive Medico Competente Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione	
	PROCEDURA PER LA SIEROPREVALENZA IMMUNOGLOBULINE G PER SARS-COV-2	Rev.0 Del Pag. 1 di 7

Data REDAZIONE gg:mm:aa	Data prevista REVISIONE	Componenti GdL	VERIFICA UOC Risk Management	APPROVATO Direttore Sanitario Aziendale
2020 Aprile	2 anni (o prima per sopraggiunte esigenze di revisione)			

INDICE	
1.0	Razionale del documento
2.0	Protocollo operativo per mappatura di sieroprevalenza IgG SARS-COV-2
3.0	Destinatari della sorveglianza IgG
4.0	Riferimenti
	Allegati

1.0 – RAZIONALE

La risposta dell'organismo all'ingresso di un patogeno prevede meccanismi immunitari di tipo cellulare ed umorale; la risposta umorale consiste nella produzione delle immunoglobuline (Ig), divise nelle tre classi IgA, IgM ed IgG.

Le IgA sono presenti a livello delle mucose; le IgM sono anticorpi prodotti nella fase acuta dell'infezione, le IgG sono gli anticorpi detti "di memoria" e hanno, in generale ma non in tutti i casi, funzione protettiva dalla reinfezione.

Nel caso del SarsCov2, sebbene gli studi siano ancora in evoluzione, la risposta anticorpale è rilevabile nel sangue dopo alcuni giorni (7-10gg) dal contagio e dall'esordio dei sintomi.

Le prime Ig a comparire ed essere dosabili sono le IgM e le IgA ed a seguire le IgG; nelle fasi successive, le IgA e le IgM tenderanno a ridursi progressivamente mentre si incrementeranno le IgG. In questo senso, il dosaggio anticorpale (IgG e IgM) permette di individuare la fase (iniziale o tardiva) del processo infettivo in atto.

Per il timing di comparsa nel sangue delle Ig, i test anticorpali non sono diagnostici nelle fasi precoci di infezione/malattia mentre, atteso che i determinanti antigenici siano esclusivi del SarsCov2 e non condivisi con altri Coronavirus minori circolanti, sono invece utili a determinare l'avvenuto contatto con il suddetto virus¹.

Essendo stato inoltre dimostrato che la positivizzazione degli anticorpi non coincide con la fine della replicazione virale nelle vie respiratorie, ai fini diagnostici la ricerca degli anticorpi deve essere seguita dall'esecuzione del test molecolare.

¹ Vedi rappresentazioni grafiche in allegato

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE RIETI UOC Risk Management e Qualità Direzione Medica Ospedale Dipartimento Aziendale Professioni Sanitarie UOSD Laboratorio analisi UOSD Malattie infettive Medico Competente Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione	
	PROCEDURA PER LA SIEROPREVALENZA IMMUNOGLOBULINE G PER SARS-COV-2	Rev.0 Del Pag. 2 di

Al momento non sono ancora disponibili evidenze che attribuiscono alla presenza di IgG un fattore protettivo immunitario definitivo del soggetto, né si hanno dati per la definizione di un ipotetico intervallo temporale di refrattarietà alla reinfezione.

Il dosaggio delle IgG per CoV-2 proposto nel presente documento non ha pertanto carattere di esclusività diagnostica ma è parte del più ampio progetto di indagine a campione sulla sieroprevalenza al fine di comprendere il livello di diffusione del virus nella popolazione di riferimento e offrire indicazioni utili a pianificare le prossime fasi di gestione pandemica e di ritorno alle attività.

La metodica strumentale implementata presso l'Ospedale San Camillo de Lellis offre esiti dell'esame come descritto nelle tabelle successive


I risultati dei campioni devono essere interpretati come segue: Test SARS-CoV-2 S1/S2 IgG		
AU/mL	Risultati	Regole di ripetizione del test e interpretazione
<12,0	Negativo	Ripetizione del test non necessaria. Un risultato negativo può indicare l'assenza o un livello molto basso di anticorpi IgG diretti contro il patogeno. Il test potrebbe fornire un risultato negativo nei pazienti infetti se eseguito durante il periodo di incubazione e negli stadi precoci della malattia.
$12,0 \leq x < 15,0$	Dubbio	Ripetere il test sullo stesso campione in duplicato con il test LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. I campioni che ottengono almeno 2 risultati su 3 uguali o superiori a 15,0 AU/mL devono essere classificati positivi. I campioni che ottengono almeno 2 risultati su 3 inferiori a 12,0 AU/mL devono essere classificati negativi. Bisogna prelevare e dosare un secondo campione una o due settimane più tardi se il risultato è ripetutamente dubbio.
$\geq 15,0$	Positivo	Ripetizione del test non necessaria. Un risultato positivo indica generalmente l'esposizione del soggetto al patogeno.

La seguente tabella descrive la sensibilità diagnostica in tre gruppi, cioè i campioni precoci (≤ 5 giorni dopo la diagnosi), i campioni tra 5 e 15 giorni dopo la diagnosi e i campioni tardivi (> 15 giorni dopo la diagnosi). SARS-CoV-2 S1/S2 IgG		Totale		Sensibilità (CI 95% Wilson)	
<12 AU/mL		12 – 15 AU/mL		≥ 15 AU/mL	
≤ 5 giorni	31	2	11	44	25,0% (14,6% - 39,4%)
5-15 giorni	4	1	47	52	90,4% (79,4% - 95,8%)
> 15 giorni	1	0	38	39	97,4% (86,8% - 99,5%)

2.0 - PROTOCOLLO OPERATIVO PER MAPPATURA DI SIEROPREVALENZA IgG SARS-COV-2

Il programma per la mappatura della presenza di IgG SARS CoV-2 prevede le seguenti azioni:

1. Definizione dei campioni di soggetti da sottoporre a screening;
2. Pianificazione delle giornate di prelievo;
3. Esecuzione della raccolta dei campioni ematici secondo le modalità ordinarie del prelievo di sangue in soggetti "a digiuno da 12 ore" precedute dalla raccolta del consenso informato
4. Compilazione di un archivio digitale delle refertazioni ematochimiche e del rispetto dei criteri di bio-banking

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE RIETI UOC Risk Management e Qualità Direzione Medica Ospedale Dipartimento Aziendale Professioni Sanitarie UOSD Laboratorio analisi UOSD Malattie infettive Medico Competente Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione	
	PROCEDURA PER LA SIEROPREVALENZA IMMUNOGLOBULINE G PER SARS-COV-2	Rev.0 Del Pag. 3 di

PROGRAMMAZIONE DELLA SIEROPREVALENZA

Per la programmazione dell'indagine di sieroprevalenza, si seguono le indicazioni prodotte dalle Regione Lazio nella proposta n° 6429 della Giunta Regionale del 24/04/2020 e nell'allegato documento "Indicazioni per il ricorso ai tests sierologici per indagine di sieroprevalenza sugli operatori sanitari e delle forze dell'ordine in specifici contesti di comunità":

"Sulla base dei dati epidemiologici disponibili la Regione Lazio ritiene utile sviluppare gli interventi secondo due modalità:

1. indagini su segmenti di popolazione nel loro complesso a partire da operatori sanitari, operatori delle forze dell'ordine e assimilati o comunque coinvolti nell'assistenza nel periodo epidemico in strutture della Regione Lazio, pazienti/utenti in particolari condizioni di fragilità (es. ospiti strutture residenziali, ecc.);

2. indagini campionarie su gruppi di popolazione e/o aree a rischio più elevato.

Nella programmazione di queste indagini sarà tenuta in considerazione la necessità di integrazione con le indagini programmate a livello nazionale".

MODALITA' ATTUATIVE

Secondo quanto indicato nel succitato documento regionale, le indagini devono essere coordinate dal Medico Competente, con il supporto del Servizio di Prevenzione e Protezione e la collaborazione delle Direzioni Sanitarie.

- Il primo gruppo ad essere testato sarà quello degli operatori sanitari, con priorità determinata dal rischio di esposizione professionale. Seguiranno gli operatori delle strutture socio-sanitarie e socio-assistenziali e le forze dell'ordine.
- L'adesione all'indagine del lavoratore è individuale e volontaria: il lavoratore dovrà essere preventivamente informato della valenza e dei limiti del test e sottoscrivere l'autorizzazione all'utilizzo dei suoi dati e risultati ai fini di sanità pubblica.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI



In caso di riscontro di positività sierologica il lavoratore, ad eccezione di coloro che hanno anamnesi positiva per COVID-19, sarà sottoposto alla ricerca dell'RNA del virus SARS-CoV-2.

In caso di positività alla ricerca del SARS-CoV-2, il lavoratore dovrà essere preso in carico come caso confermato, posto in isolamento e in sorveglianza attiva. Qualora si riscontrino positività alla ricerca degli anticorpi e negatività del virus, la ricerca di quest'ultimo potrà essere ripetuta a seguito di valutazione specifica da parte del Medico Competente che valuterà il singolo caso in base ai seguenti elementi:

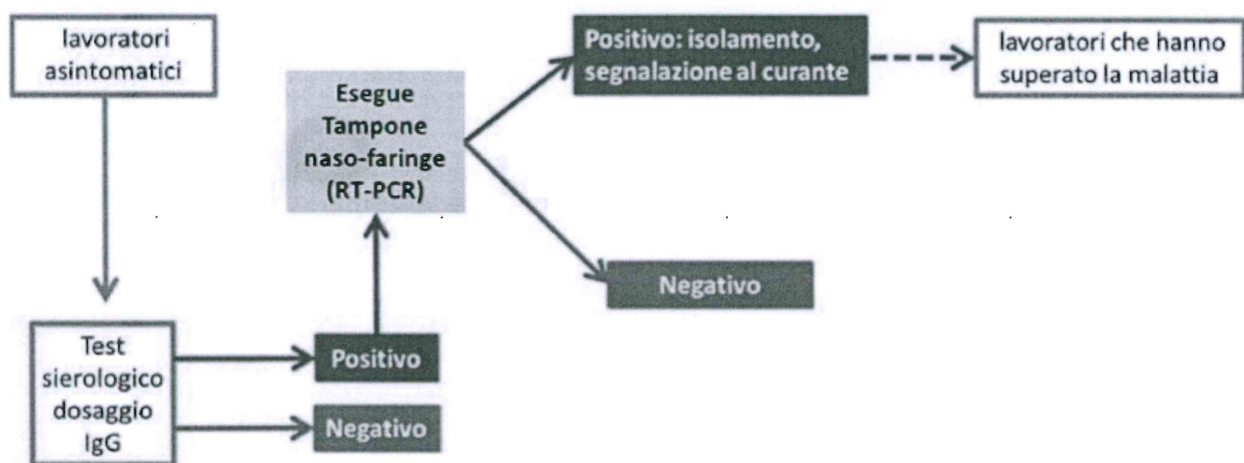
- valutazione del rischio,
- storia di esposizioni a rischio,
- visita medica,
- anamnesi positiva per patologie a rischio.

NB: Allo stato attuale delle conoscenze, è necessario precisare che:

- Una eventuale positività alla ricerca degli anticorpi in assenza di infezione in atto (tampone nasofaringeo negativo) non costituisce una prova di immunità protettiva;
- Una negatività alla ricerca dell'RNA virale non è garanzia dell'assenza di infezione da SARS-CoV-2.



 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE RIETI UOC Risk Management e Qualità Direzione Medica Ospedale Dipartimento Aziendale Professioni Sanitarie UOSD Laboratorio analisi UOSD Malattie infettive Medico Competente Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione	
	PROCEDURA PER LA SIEROPREVALENZA IMMUNOGLOBULINE G PER SARS-COV-2	Rev.0 Del Pag. 4 di

Flow Chart Test Lavoratori



4.0 - RIFERIMENTI

- Giunta Regionale della Regione Lazio; proposta n° 6429 del 24/04/2020 "indicazioni per il ricorso ai test sierologici per indagine di sieroprevalenza sugli operatori sanitari e delle forze dell'ordine e in specifici contesti di comunità"
- Rapporto ISS COVID-19 • n. 13/2020 Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19 - Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19 - versione del 14 aprile 2020
- Juanjuan Zhao Jr et al: Antibody responses to SarsCov2 in patients of Novel Coronavirus Disease 2019 – MedRxiv (pre-print). March 2020
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 (Regolamento Generale per la Protezione dei Dati)
- Decreto legge n. 14 del 9 marzo 2020. Disposizioni per il potenziamento del Servizio sanitario nazionale in relazione all'emergenza COVID-19
- Comitato Europeo per la Protezione dei Dati (EDPB). Dichiarazione sul trattamento dei dati personali nel contesto dell'epidemia di COVID-19. Adottata il 19 marzo 2020
- EMA. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. Version 2 (27/03/2020)

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE RIETI UOC Risk Management e Qualità Direzione Medica Ospedale Dipartimento Aziendale Professioni Sanitarie UOSD Laboratorio analisi UOSD Malattie infettive Medico Competente Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione	
	PROCEDURA PER LA SIEROPREVALENZA IMMUNOGLOBULINE G PER SARS-COV-2	Rev.0 Del Pag. 5 di

ALLEGATO 1: rappresentazioni grafiche delle risposte anticorpali dei pazienti al SARS-COV-2

Juanjuan Zhao Jr et al: Antibody responses to SarsCov2 in patients of Novel Coronavirus Disease 2019 – MedRxiv (pre-print). March 2020

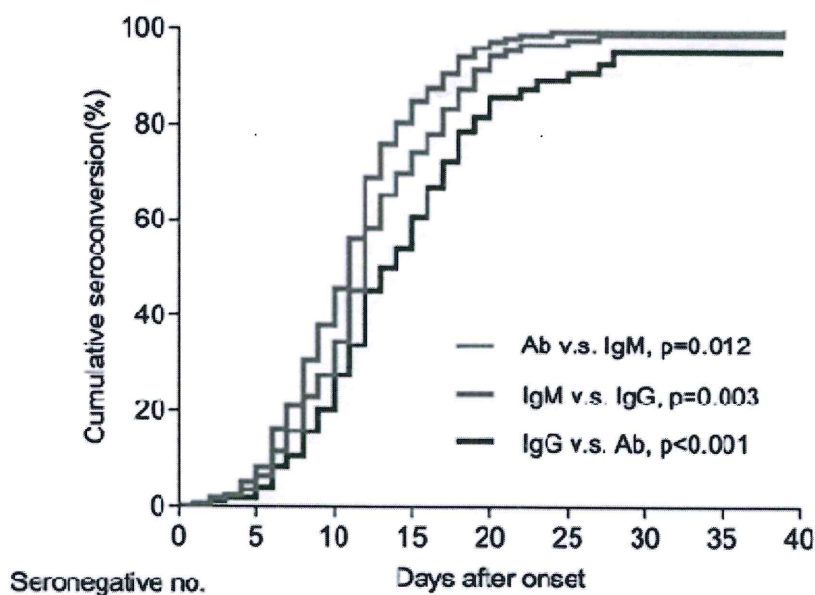




Table 3. Serological presence of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with undetectable viral RNA at different time since onset of disease.

Days after onset	No. of patients with undetectable RNA*	Detectable antibody in plasma, n (%)		
		Ab	IgM	IgG
1-3	7	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)
4-7	28	15 (53.6)	12 (42.9)	8 (28.6)
8-14	57	56 (98.2)	45 (78.9)	40 (70.2)
15-39	30	30 (100)	28 (93.3)	22 (73.3)

* RNA was tested using throat/nasal swab sample.

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE RIETI</p> <p>UOC Risk Management e Qualità Direzione Medica Ospedale Dipartimento Aziendale Professioni Sanitarie UOSD Laboratorio analisi UOSD Malattie infettive Medico Competente Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione</p>	 <p>REGIONE LAZIO</p>
	<p>PROCEDURA PER LA SIEROPREVALENZA IMMUNOGLOBULINE G PER SARS-COV-2</p>	<p>Rev.0 Del</p> <p>Pag. 6 di</p>

**ALLEGATO 2: MODELLO DI CONSENSO INFORMATO
alla raccolta, conservazione e utilizzo dei materiali biologici (biobancaggio) per la ricerca COVID-19**

*Gentile Signora/Signore,
per la ricerca sul COVID-19, è fondamentale avere a disposizione materiale biologico umano e dati personali associati, Le vorremmo allora proporre di acconsentire alla raccolta e alla conservazione, ovvero al biobancaggio, del Suo materiale biologico e dei Suoi dati associati per la ricerca COVID-19. Seppure in un momento di emergenza, questo documento ha lo scopo di supportare il personale sanitario nell'offrirLe un'informazione corretta affinché Lei possa esprimere una scelta libera e consapevole.*

Le informazioni più importanti da sapere sono:

Scopo del biobancaggio di ricerca COVID-19

Vorremmo biobancare materiale biologico (campioni), nonché conservare e trattare i Suoi dati personali (sanitari, genetici, stile di vita, etc.) per:

- studiare la risposta immunitaria al virus SARS-Cov-2, che ha causato l'epidemia COVID-19;
- sviluppare la conoscenza scientifica utile a produrre nuovi sistemi di diagnosi precisi e veloci, vaccini e farmaci antivirali efficaci, affinché nei prossimi mesi sia tempestiva la risposta di salute per tutti;
- effettuare ricerche future legate al COVID-19 e malattie correlate, anche nell'ambito epidemiologico e della medicina preventiva.

Diritti e responsabilità

Il sistema informatico del laboratorio analisi, come struttura di servizio, si impegna a custodire i campioni e trattare i dati personali in qualità e nel rispetto dei suoi diritti, come definiti dalla normativa vigente. In qualsiasi momento, Lei potrà revocare o modificare il consenso prestato, accedere ai suoi dati personali, richiedere la rettifica dei suoi dati personali, chiedere il trasferimento dei dati ad un altro titolare del trattamento, chiedere la cancellazione dei suoi dati personali, proporre reclamo all'autorità di controllo.

Tipologia di campioni raccolti

Vorremmo raccogliere, in momenti diversi:



- il materiale che residua dal tampone
- materiale broncoaspirato (del muco),
- una o più aliquote di sangue
- (specificare se altro)

Benefici e rischi

Il biobancaggio dei Suoi campioni contribuisce a rendere possibile la ricerca e a dare risposte di salute per la comunità attuale e per le generazioni future. La Biobanca, in quanto custode dei Suoi campioni, operando secondo standard di qualità e in sicurezza, si impegna a evitare un danno potenziale derivante da un cattivo uso delle informazioni sensibili ricavate dallo studio dei Suoi campioni/dati.

Accesso e Trasferimento dei Suoi campioni/dati

Per poter sviluppare le ricerche necessarie, i Suoi campioni/dati potranno essere condivisi e trasferiti a gruppi di ricerca, pubblici e /o privati, in Europa, e in Paesi extra-europei, solo sulla base di specifici accordi formalizzati, nel rispetto del Regolamento Generale per la Protezione dei dati (GDPR). Tale trasferimento è vincolato alla valutazione positiva del Comitato Etico competente e sulla base delle politiche di accesso della biobanca.

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE RIETI UOC Risk Management e Qualità Direzione Medica Ospedale Dipartimento Aziendale Professioni Sanitarie UOSD Laboratorio analisi UOSD Malattie infettive Medico Competente Responsabile Servizio Prevenzione e Protezione	
	PROCEDURA PER LA SIEROPREVALENZA IMMUNOGLOBULINE G PER SARS-COV-2	Rev.0 Del Pag. 7 di

Uso commerciale dei prodotti della ricerca

È possibile che dalle ricerche condotte anche grazie ai Suoi campioni/dati siano sviluppati brevetti e/o prodotti commerciali (es. kit diagnostici). Gli eventuali proventi economici derivanti da queste attività non comporteranno compensi diretti per Lei.

ESPRESSIONE DEL CONSENSO

La/il sottoscritta/o nata/o a

il.....

Residente in Via n° CAP

Tel. E-mail (se disponibile)

Dopo aver compreso la proposta di biobancare il proprio materiale biologico per la ricerca COVID-19 e aver avuto l'opportunità di chiedere e ricevere informazioni:

DICHIARA di:

ACCONSENTIRE NON ACCONSENTIRE

alla raccolta, conservazione e utilizzo del proprio materiale biologico e al trattamento dei dati personali associati.

ACCONSENTIRE NON ACCONSENTIRE

a una condivisione per scopi di ricerca dei campioni e dei dati personali associati.

ACCONSENTIRE NON ACCONSENTIRE

All'utilizzo di propri campioni/dati per lo sviluppo di prodotti quali kit diagnostici, vaccini, ecc. (possibile uso commerciale dei prodotti della ricerca).

VOLERE NON VOLERE

Essere informato di eventuali notizie/risultati inattesi riguardanti la propria salute.

Luogo, data

.....
Firma del cittadina/o

.....
Firma dell'operatore sanitario che raccoglie il consenso