Domande frequenti su Covid-19

Questo documento ha l'obiettivo di rispondere in modo semplice e accurato alle domande più frequenti relative al **coronavirus SARS-CoV-2** (precedentemente chiamato anche 2019-nCoV) responsabile della malattia respiratoria **COVID-19**.

Il documento è collaborativo e viene aggiornato regolarmente. Le risposte sono date al meglio delle nostre conoscenze. Tutte le versioni sono disponibili al seguente link: bit.lv/faqCovid19

Domande frequenti su Covid-19

Zemanae nequenti ca certa te	•
1) Quanti sono i nuovi casi positivi? Chi sono gli attualmente positivi?	2
2) Cosa vuol dire "casi da screening"?	5
3) Stato clinico: asintomatico, paucisintomatico, lieve, severo, critico, guarito?	7
4) Qual è la differenza tra guarigione clinica e guarigione virologica?	8
5) Quali sono le regole per terminare l'isolamento obbligatorio in Italia?	9
6) Gli asintomatici possono essere contagiosi?	12
7) Qual è la differenza tra tampone, test sierologico, test rapido?	13
8) Qual è la differenza fra Tamponi effettuati, Casi Testati e Tamponi diagnostici?	15
9) Qual è la differenza tra R0 e Rt?	17
10) Come si calcola l'indice Rt?	18
11) Cosa vuol dire casi importati?	20
12) È vero che il coronavirus COVID-19 ha perso carica virale e quindi è meno pericoloso?	22
13) Qual è la differenza tra Quarantena e Isolamento?	25
14) Perché variazione del totale dei ricoverati non corrisponde a nuovi ricoverati?	28
15) Qual è la differenza tra Mortalità, Letalità Apparente e Letalità Plausibile?	30
16) Perché i decessi notificati oggi non corrispondono ai decessi odierni?	32
17) Le tre curve epidemiche e le loro differenze	33
18) Perché alcuni giorni della settimana il numero di casi è elevato, mentre altri no?	35
19) I tamponi "effettuati" sono tutti analizzati o anche in corso d'analisi?	38
20) Cosa vuol dire "debolmente positivi"?	40
Risorse utili	43
Hanno collaborato a guesto documento	44

1

1) Quanti sono i nuovi casi positivi? Chi sono gli attualmente positivi?

Ogni giorno, la Protezione Civile pubblica delle <u>tabelle riepilogative di aggiornamento casi</u> <u>Covid-19</u>. A titolo di esempio, qui di seguito la tabella riepilogativa del 28 ottobre 2020.

28 ottobre 2020 - Aggiornamento casi Covid-19
Dati aggregati quotidiani Regioni/PPAA - Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità

		POSITIVI S	ARS-CoV2					Incremento casi						
REGIONE	Ricoverati con sintomi	Terapia intensiva	Isolamento domiciliare	Totale attualmente positivi	DIMESSI GUARITI		Casi totali	totali (rispetto al giorno precedente)	Casi identificati dal sospetto diagnostico	Casi identificati da attività di screening	CASI TOTALI	Totale casi testati	Totale tamponi effettuati	INCREMENTO TAMPONI
Lombardia	3.072	292	58.042	61.406	91.763	17.357	170.526	7.558	138.923	31.603	170.526	1.755.084	2.808.259	41.260
Piemonte	2.237	135	23.415	25.787	32.353	4.305	62.445	2.827	30.854	31.591	62.445	599.224	984.720	16.673
Emilia-Romagna	999	119	17.112	18.230	27.671	4.593	50.494	1.212	38.677	11.817	50.494	827.354	1.531.311	21.376
Veneto	708	90	20.802	21.600	25.180	2.355	49.135	2.143	24.377	24.758	49.135	886.165	2.275.869	16.083
Campania	1.235	160	33.491	34.886	10.272	624	45.782	2.427	43.234	2.548	45.782	611.945	901.583	15.030
Lazio	1.669	166	26.111	27.946	10.788	1.158	39.892	1.963	14.597	25.295	39.892	1.111.817	1.361.332	22.947
Toscana	857	130	21.373	22.360	13.335	1.297	36.992	1.708	29.543	7.449	36.992	696.653	1.041.270	13.811
Liguria	878	46	6.554	7.478	16.312	1.733	25.523	926	18.076	7.447	25.523	221.286	424.986	6.340
Sicilia	787	111	11.290	12.188	6.386	459	19.033	708	12.141	6.892	19.033	468.458	662.150	7.499
Puglia	690	70	8.677	9.437	6.217	699	16.353	772	4.657	11.696	16.353	383.008	537.592	6.437
Marche	250	32	4.244	4.526	6.875	1.008	12.409	351	12.409	0	12.409	181.572	310.091	3.046
Abruzzo	306	26	4.697	5.029	3.630	534	9.193	434	6.889	2.304	9.193	172.659	276.681	3.780
Friuli Venezia Giulia	146	35	3.551	3.732	5.028	382	9.142	406	8.208	934	9.142	223.790	521.139	5.573
Sardegna	298	37	5.013	5.348	2.973	205	8.526	362	3.243	5.283	8.526	218.343	257.266	3.821
P.A. Trento	94	6	1.667	1.767	6.154	432	8.353	191	4.744	3.609	8.353	112.387	280.137	2.788
Umbria	255	37	4.707	4.999	3.160	114	8.273	401	2.723	5.550	8.273	167.083	286.380	4.746
P.A. Bolzano	181	15	3.725	3.921	2.962	304	7.187	190	7.187	0	7.187	116.456	225.141	2.062
Calabria	120	11	2.373	2.504	1.785	111	4.400	196	1.174	3.226	4.400	263.352	266.246	3.267
Valle d'Aosta	107	7	1.316	1.430	1.216	157	2.803	77	2.496	307	2.803	24.935	39.314	486
Basilicata	73	7	1.104	1.184	670	47	1.901	120	624	1.277	1.901	98.626	99.466	1.451
Molise	19	4	676	699	674	31	1.404	19	1.354	50	1.404	57.441	61.105	476
TOTALE	14.981	1.536	259.940	276.457	275.404	37.905	589.766	24.991	406.130	183.636	589.766	9.197.638	15.152.038	198.952

Note:

La Regione Emilia Romagna comunica che in seguito a verifica sui dati comunicati nei giorni passati sono stati eliminati 3 casi in quanto giudicati non casi COVID-19. Si corregge pertanto il numero totale dei positivi comunicato ieri: n° corretto 49.28.

Vengono indicati, tra gli altri dati:

- Totale attualmente positivi, ovvero le persone positive ospedalizzate (ricoverate in reparti Area Covid o in Terapia Intensiva) o in isolamento domiciliare al momento della pubblicazione della tabella riepilogativa;
- Dimessi/Guariti da inizio epidemia;
- Deceduti da inizio epidemia;
- Casi Totali positivi al tampone molecolare da inizio epidemia (per saperne di più sui test, consultare la <u>risposta alla domanda 7) "Qual è la differenza tra tampone, test sierologico, test rapido?"</u>).

Nei <u>report della Protezione Civile</u> viene riportato anche l'Incremento dei Casi Totali (rispetto al giorno precedente). Questo numero corrisponde ai nuovi casi positivi, cioè alle nuove persone positive rilevate rispetto al giorno precedente che non erano considerate tali.

Gli attualmente positivi corrispondono invece ai Casi Totali da inizio epidemia *meno* le persone dimesse/guarite da inizio epidemia *meno* i deceduti da inizio epidemia.

La variazione degli Attualmente Positivi (rispetto al giorno precedente) corrisponde alla variazione di persone in questo momento positive, e si calcola come:

Incremento Casi Totali (rispetto al giorno precedente) -Variazione Dimessi/Guariti (rispetto al giorno precedente) -Variazione Deceduti (rispetto al giorno precedente) = variazione degli Attualmente Positivi

Ogni giorno quindi:

- l'Incremento dei Casi Totali corrisponde al numero di nuove persone positive, rilevate tramite <u>tamponi molecolari</u>, che il giorno precedente non erano considerate tali. È un numero sempre maggiore o uguale a zero, a meno di ricalcoli.
- La variazione degli Attualmente Positivi corrisponde a quante persone in più o in meno sono al momento considerate positive. Può essere maggiore, uguale o minore di zero.

Attenzione a non confondere i due numeri: le nuove persone positive sono sempre il numero maggiore tra i due.

Soprattutto, è **falso** che l'Incremento dei Casi Totali sia il numero di *nuove persone positive* che ieri non erano considerate tali più la variazione dei Dimessi/Guariti più la variazione dei Deceduti.

Un esempio numerico:

Partiamo da una situazione con nessun caso positivo, nessun guarito/dimesso, nessun ospedalizzato e nessun decesso.

Il giorno 1, dall'analisi dei tamponi risultano positive 10 persone, 0 dimessi/guariti e 0 deceduti: l'incremento dei casi positivi è quindi di 10 e la variazione dei casi attualmente positivi è 10-0-0 = 10 ugualmente.

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
Casi Totali Incremento Casi Totali	10 +10		
Totale Dimessi/Guariti Variazione Dimessi/Guariti	0 +0		
Totale Deceduti Variazione Deceduti	0 +0		
Attualmente Positivi Variazione Attualmente Positivi	10 +10		

• Il giorno 2, dall'analisi dei tamponi risultano positive altre 20 persone, 5 dimessi/guariti e 3 deceduti: l'incremento dei casi positivi è quindi di 20 arrivando ad un totale di 30, e la variazione dei casi attualmente positivi è 20-5-3 = 12 arrivando ad un totale di attualmente positivi di 22. Il numero maggiore, 20,

corrisponde alle nuove persone positive rilevate tramite tamponi che ieri non lo erano, mentre il numero minore 12, corrisponde alla variazione delle persone attualmente positive: 8 persone sono infatti state dimesse/guarite o decedute e non sono più considerate positive.

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
Casi Totali Incremento Casi Totali	10 +10	30 +20	
Totale Dimessi/Guariti Variazione Dimessi/Guariti	0 +0	5 +5	
Totale Deceduti Variazione Deceduti	0 +0	3 +3	
Attualmente Positivi Variazione Attualmente Positivi	10 +10	22 +12	

• Il giorno 3, dall'analisi dei tamponi risultano positive altre 8 persone, 19 dimessi/guariti e 2 deceduti: l'incremento dei casi positivi è quindi di 8 arrivando ad un totale di 38, e la variazione dei casi attualmente positivi è 8-19-2 = -13 (numero negativo) arrivando ad un totale di attualmente positivi di 9. Il numero maggiore, 8, corrisponde alle nuove persone positive rilevate tramite tamponi che ieri non lo erano, mentre il numero minore -13, corrisponde alla variazione delle persone attualmente positive: 21 persone sono infatti state dimesse/guarite o decedute e non sono più considerate positive.

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
Casi Totali	10	30	38
Incremento Casi Totali	+10	+20	+8
Totale Dimessi/Guariti	0 +0	5	24
Variazione Dimessi/Guariti		+5	+19
Totale Deceduti	0 +0	3	5
Variazione Deceduti		+3	+2
Attualmente Positivi Variazione Attualmente Positivi	10	22	9
	+10	+12	-13

[VN]

2) Cosa vuol dire "casi da screening"?

Dal <u>25 giugno 2020</u>, i report giornalieri della Protezione Civile segnalano i **casi identificati** dal sospetto diagnostico e i **casi identificati** da attività di screening.

25 giugno 2020 - Aggiornamento casi Covid-19	
Dati aggregati quotidiani Regioni/PPAA - Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità	

		POSITIVI S	ARS-CoV2											
REGIONE	Ricoverati con sintomi	Terapia intensiva	Isolamento domiciliare	Totale attualmente positivi	DIMESSI GUARITI		Casi totali	Incremento ossi totali (risperto al giorno precedente	Casi identificati dal sospetto diagnostico	Casi identificati da attività di screening	CASI TOTALI	Totale casi testati	Totale tamponi effettuati	INCREMENTO TAMPONI
Lombardia	622	48	11.322	11.992	64.831	16.608	93.431	170	88.676	.755	93.431	592.797	990.652	9.832
Piemonte	316	15	1.350	1.681	25.544	4.071	31.296	20	27.972	3.324	31.296	252.094	402.181	3.558
Emilia-Romagna	114	11	943	1.068	23.034	4.249	28.351	47	27.949	402	28.351	282.325	474.450	7.838
Veneto	29	1	497	527	16.724	2.006	19.257	4	19.251	6	19.257	397.538	908.873	11.36
Toscana	24	6	294	324	8.799	1.101	10.224	2	10.107	117	10.224	222.294	323.864	3.069
Liguria	56	1	202	259	8.139	1.556	9.954	14	9.033	921	9.954	75.828	141.472	1.562
Lazio	181	12	669	862	6.354	835	8.051	12	5.969	2.082	8.051	267.089	326.651	2.159
Marche	10	0	450	460	5.330	991	6.781	2	6.778	3	6.781	80.229	133.007	1.385
P.A. Trento	1	0	51	52	4.398	405	4.855	3	3.374	1.481	4.855	60.448	115.938	1.442
Campania	47	0	117	164	4.067	431	4.662	17	4.661	1	4.662	131.319	271.460	1.98
Puglia	27	0	146	173	3.814	543	4.530	1	2.443	2.087	4.530	112.532	170.284	1.896
Friuli Venezia Giulia	12	0	41	53	2.907	345	3.305	0	3.305	0	3.305	103.759	180.978	2.245
Abruzzo	32	2	337	371	2.452	461	3.284	1	3.113	171	3.284	68.098	101.814	896
Sicilia	17	5	108	130	2.666	280	3.076	2	2.748	328	3.076	163.991	199.545	2.266
P.A. Bolzano	3	1	83	87	2.255	292	2.634	0	2.634	0	2.634	39.601	81.847	830
Umbria	3	1	6	10	1.350	79	1.439	0	1.428	11	1.439	63.068	91.832	994
Sardegna	6	0	8	14	1.216	132	1.362	1	1.360	2	1.362	67.025	79.422	973
Valle d'Aosta	2	0	3	5	1.043	146	1.194	0	1.084	110	1.194	13.560	17.848	148
Calabria	10	0	18	28	1.050	97	1.175	0	1.175	0	1.175	89.249	91.283	1.02
Molise	2	0	34	36	385	23	444	0	444	0	444	20.460	21.492	227
Basilicata	1	0	6	7	367	27	401	0	401	0	401	37.481	38.261	374
TOTALE	1.515	103	16.685	18.303	186.725	34,678	239,706	296	223,905	15.801	239,706	3.140.785	5.163.154	56.06

La Regione Marche ha effettuato un ricalcolo sui decessi: n.3 decessi precedentemente segnalati non risultano classificabili come COVID-19 positivi

I "casi identificati dal sospetto diagnostico" sono casi positivi al tampone emersi da attività clinica.

I "casi identificati da attività di screening" emergono da indagini e test, pianificati a livello nazionale o regionale, che diagnosticano casi positivi al tampone.

(Fonte: Ministero della Salute)

I casi da screening, dunque, sono positivi al tampone in seguito a indagini e test. Rientrano in questa categoria, ad esempio, positivi individuati a seguito di un'indagine in una scuola, in un'azienda o di una campagna di test sierologici. Non sono solo positivi a seguito di test sierologici. I casi da screening potrebbero contenere alcuni casi individuati attraverso tracciamento contatti: la regione Emilia-Romagna, ad esempio, comunica alla Protezione Civile come casi identificati da attività di screening i casi "asintomatici individuati nell'ambito delle attività di contact tracing e screening regionali" (si confrontino le comunicazioni con le tabelle riepilogative della Protezione Civile). Non viene specificato se questi casi siano in maggioranza asintomatici, ma possono comprendere pazienti sintomatici (si confrontino le comunicazioni regionali della regione Toscana ad esempio). Ad oggi, sono ancora comuni ricalcoli in queste due categorie.

Una definizione più chiara di casi identificati dal sospetto diagnostico e i casi identificati da attività di screening è stata chiesta nella repository GitHub della Protezione Civile.

Nella tabella riassuntiva della Protezione Civile del 23 agosto 2020 è apparsa la nota: "Dato casi da sospetto diagnostico/casi da screening in corso di verifica per corretta definizione".

Si attendono quindi ulteriori chiarimenti.

23 agosto 2020 - Aggiornamento casi Covid-19

Dati aggregati quotidiani Regioni/PPAA - Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità

		POSITIVI S	ARS-CoV2					Incremento casi						
REGIONE	Ricoverati con sintomi	Terapia intensiva	Isolamento domiciliare	Totale attualmente positivi	DIMESSI GUARITI		Casi totali	totali (rispetto al giorno precedente)	Casi identificati dal sospetto diagnostico	Casi identificati da attività di screening	CASI TOTALI	Totale casi testati	Totale tamponi effettuati	INCREMENTO TAMPONI
Lombardia	148	14	5.620	5.782	75.678	16.856	98.316	239	90.944	7.372	98.316	890.586	1.483.556	13.663
Piemonte	78	5	978	1.061	27.139	4.143	32.343	42	24.571	7.772	32.343	341.447	558.919	3.325
Emilia-Romagna	7.7	8	1.949	2.034	24.425	4.456	30.915	127	28.880	2.035	30.915	488.330	827.082	6.430
Veneto	43	4	1.942	1.989	17.862	2.104	21.955	145	19.837	2.118	21.955	569.875	1.453.684	10.592
Toscana	35	7	938	980	9.056	1.139	11.175	59	10.537	638	11.175	326.623	496.708	4.129
Liguria	18	1	379	398	8.676	1.571	10.645	28	8.670	1.975	10.645	119.961	223.155	1.537
Lazio	286	6	1.735	2.027	7.046	874	9.947	184	6.468	3.479	9.947	404.727	496.648	8.374
Marche	12	1	232	245	5.878	987	7.110	5	7.110	0	7.110	115.806	193.716	1.617
Campania	61	2	862	925	4.356	441	5.722	138	5.574	148	5.722	208.401	383.487	4.135
P.A. Trento	3	1	39	43	4.580	405	5.028	3	3.408	1.620	5.028	80.296	178.747	1.062
Puglia	68	4	395	467	4.003	555	5.025	33	1.902	3.123	5.025	198.019	283.415	1.591
Sicilia	50	10	843	903	2.813	286	4.002	35	3.060	942	4.002	250.646	326.347	2.146
Abruzzo	31	1	300	332	2.844	472	3.648	21	3.250	398	3.648	95.928	147.963	1.384
Friuli Venezia Giulia	10	2	279	291	3.001	348	3.640	24	3.552	88	3.640	144.651	305.157	2.565
P.A. Bolzano	8	1	148	157	2.420	292	2.869	13	2.869	0	2.869	68.769	129.908	1.055
Sardegna	18	0	320	338	1.262	134	1.734	81	1.515	219	1.734	104.930	124.137	1.081
Umbria	11	1	148	160	1.399	80	1.639	19	1.499	140	1.639	88.882	141.947	1.162
Calabria	11	1	154	166	1.135	97	1.398	8	1.159	239	1.398	142.878	144.912	1.184
Valle d'Aosta	1	0	10	11	1.064	146	1.221	0	1.103	118	1.221	17.117	24.082	175
Molise	1	0	57	58	430	23	511	1	500	11	511	30.064	31.245	159
Basilicata	1	0	70	71	403	28	502	5	402	100	502	52.032	52.822	5
TOTALE	971	69	17.398	18.438	205.470	35.437	259.345	1.210	226.810	32.535	259.345	4.739.968	8.007.637	67.371

La Regione Abruzzo segnala che e' stato sottratto 1 positivo erroneamente calcolato il giorno 21/08
La regione Basilicata segnala che ei stato sottratto 1 positivo erroneamente calcolato il giorno 21/08
La regione Basilicata segnala che el s. NUMERO DE TAMPONI EFETTIVATI/CAS TESTATI ODERNIO SARA' COMUNICATO CON I DATI DEL 24 AGOSTO 2020.
DATO CAS DIA SOSPITTO DIAGNOSTICO, COSO LO SECRETIVA OLO COSSO O I SEPETTA PER COMENTI A DEFINIZIONE.



3) Stato clinico: asintomatico, paucisintomatico, lieve, severo, critico, guarito?

Dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Di seguito si riporta la definizione di stato clinico per i soggetti positivi al SARS-CoV-2.

DEFINIZIONE di STATO CLINICO

Asintomatico	Persona con assenza di segni o sintomi apparenti di malattia;
Pauci-sintomatico	Persona con sintomi lievi e generali (ad es. malessere, febbre, stanchezza, ecc.)
Lieve	manifestazioni cliniche a carico delle vie respiratorie/altri organi apparati che non necessiterebbe normalmente di ricovero;
Severo	manifestazioni cliniche a carico delle vie respiratorie/altri organi apparati che necessitano di ricovero (non in terapia intensiva);
Critico	manifestazioni cliniche a carico delle vie respiratorie/altri organi apparati che necessitano di ricovero in terapia intensiva.
Guarito	paziente con scomparsa dei sintomi di infezione da COVID-19 e a cui sono stati effettuati due tamponi consecutivi risultati negativi a distanza di 24 ore. Se si intende utilizzare la voce guarito anche per i pazienti guariti solo clinicamente, è necessario specificare nel campo note la voce "guarito clinicamente" in modo da poter eventualmente tenere distinte le due definizioni.

Per la differenza tra guarigione (virologica) e guarigione clinica si veda anche <u>la risposta alla domanda 4) "Qual è la differenza tra Guarigione clinica e guarigione virologica?"</u>.

La definizione di **Guarito** sarà possibilmente aggiornata alla luce dei nuovi criteri sui casi positivi a lungo termine (si veda la risposta a <u>5) Quali sono le regole per terminare l'isolamento obbligatorio in Italia?)</u>

[VN]

4) Qual è la differenza tra guarigione clinica e guarigione virologica?

I dati sui guariti della Protezione Civile includono sia le guarigioni cliniche sia le guarigioni virologiche e anche i semplici dimessi dagli ospedali o dai pronti soccorsi. Ma qual è la differenza?

La **guarigione virologica** si ha dopo un doppio tampone negativo in 24 ore. Secondo il documento del 28 febbraio 2020, pubblicato dal Consiglio Superiore della Sanità, nell'ambito dei Quesiti scientifici relativi all'infezione di Coronavirus SARS-CoV-2,

"Il paziente guarito è colui il quale risolve i sintomi da infezione da Covid-19 e che risulta negativo in due test consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall'altro, per la ricerca di SARS-CoV-2".

La definizione sarà possibilmente aggiornata alla luce dei nuovi criteri sui casi positivi a lungo termine (si veda la risposta a <u>5) Quali sono le regole per terminare l'isolamento obbligatorio in Italia?</u>)

Per **guarigione clinica** invece si intende una persona che non ha più i sintomi tipici della Covid-19, la malattia indotta dal coronavirus, ma che è ancora positiva al tampone. In questo caso è possibile che si aggravi nuovamente in futuro (ci sono stati dei casi).

Ci sono poi dei casi di persone che **risultano negative al coronavirus, ma che sono ancora in ospedale o in terapia intensiva per le conseguenze del coronavirus**. In questo caso l'Istituto Superiore di Sanità ha chiesto alle Regioni/PA di inserirli comunque tra i guariti nei bollettini della Protezione Civile. Il <u>Veneto</u> è l'unica regione a fare questa distinzione.

[LR]

5) Quali sono le regole per terminare l'isolamento obbligatorio in Italia?

Le indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena in relazione all'infezione da SARS-CoV-2 sono state aggiornate dal Ministero della Salute in questo circolare del 12 ottobre 2020. A seconda che la persona sia positiva asintomatica, positiva sintomatica, positiva a lungo termine o contatto stretto asintomatico, si prevede:

"Casi positivi asintomatici

Le persone asintomatiche risultate positive alla ricerca di SARS-CoV-2 possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa della positività, al termine del quale risulti eseguito un test molecolare con risultato negativo (10 giorni + test).

Casi positivi sintomatici

Le persone sintomatiche risultate positive alla ricerca di SARS-CoV-2 possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa dei sintomi (non considerando anosmia e ageusia/disgeusia [perdita di olfatto e gusto] che possono avere prolungata persistenza nel tempo) accompagnato da un test molecolare con riscontro negativo eseguito dopo almeno 3 giorni senza sintomi (10 giorni, di cui almeno 3 giorni senza sintomi + test).

Casi positivi a lungo termine

Le persone che, pur non presentando più sintomi, continuano a risultare positive al test molecolare per SARS-CoV-2, in caso di assenza di sintomatologia (fatta eccezione per ageusia/disgeusia e anosmia [perdita di olfatto e gusto] che possono perdurare per diverso tempo dopo la guarigione) da almeno una settimana, potranno interrompere l'isolamento dopo 21 giorni dalla comparsa dei sintomi. Questo criterio potrà essere modulato dalle autorità sanitarie d'intesa con esperti clinici e microbiologi/virologi, tenendo conto dello stato immunitario delle persone interessate (nei pazienti immunodepressi il periodo di contagiosità può essere prolungato).

Contatti stretti asintomatici

I contatti stretti di casi con infezione da SARS-CoV-2 confermati e identificati dalle autorità sanitarie, devono osservare:

- un periodo di quarantena di 14 giorni dall'ultima esposizione al caso; oppure
- un periodo di quarantena di 10 giorni dall'ultima esposizione con un test antigenico o molecolare negativo effettuato il decimo giorno."

Sempre secondo la stessa circolare, la decisione è stata presa "in considerazione dell'evoluzione della situazione epidemiologica, delle nuove evidenze scientifiche, delle

indicazioni provenienti da alcuni organismi internazionali (OMS ed ECDC) e del parere formulato dal Comitato Tecnico Scientifico in data 11 ottobre 2020."

Infatti, il 27 maggio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha aggiornato le <u>linee guida per terminare l'isolamento di una persona risultata positiva al coronavirus</u>. Tradotto dall'inglese:

"Criteri per dimettere i pazienti dall'isolamento (cioè interrompere le precauzioni relative alla trasmissione) senza richiedere la ripetizione del test:

- Per i pazienti sintomatici: 10 giorni dopo la comparsa dei sintomi, più almeno 3 giorni aggiuntivi senza sintomi (inclusi senza febbre e senza sintomi respiratori)
- Per i casi asintomatici: 10 giorni dopo il test positivo per SARS-CoV-2

Ad esempio, se un paziente ha manifestato sintomi per due giorni, il paziente potrebbe essere rilasciato dall'isolamento dopo 10 giorni + 3 = 13 giorni dalla data di insorgenza dei sintomi; per un paziente con sintomi da 14 giorni, il paziente può essere dimesso (14 giorni + 3 giorni =) 17 giorni dopo la data di insorgenza dei sintomi; per un paziente con sintomi per 30 giorni, il paziente può essere dimesso (30 + 3 =) 33 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi).
* I Paesi possono scegliere di continuare a utilizzare i test come parte dei criteri di rilascio. In tal caso, è possibile utilizzare la raccomandazione iniziale di due test PCR negativi a

(Fonte: Organizzazione Mondiale della Sanità)

distanza di almeno 24 ore."

Si possono evidenziare alcuni messaggi chiave da questo comunicato.

In primo luogo, queste linee guida non fanno riferimento a pazienti ricoverati, ma soltanto ad isolamento: non si applicano quindi a pazienti in ospedale.

Secondo, l'OMS stessa segnala che i Paesi possono continuare a usare il criterio del doppio tampone negativo come criterio di rilascio.

Terzo, come l'OMS stessa riporta nello stesso comunicato tradotto dall'inglese:

"Qual è il motivo del cambiamento?

In consultazioni con le reti globali di esperti e gli Stati membri, l'OMS ha ricevuto feedback che l'applicazione della raccomandazione iniziale di due test RT-PCR negativi ad almeno 24 ore di distanza, alla luce delle limitate forniture di laboratorio, attrezzature e personale in aree con trasmissione intensa, è stato estremamente difficile, soprattutto al di fuori delle strutture ospedaliere." (Fonte: Organizzazione Mondiale della Sanità)

Questo cambiamento quindi è stato proposto per far fronte ad aree con trasmissione intensa e limitate forniture di laboratorio, attrezzature e personale.

Quarto e ultimo, sempre nello stesso comunicato tradotto dall'inglese, l'OMS bilancia i possibili rischi:

"Esiste un rischio residuo minimo che la trasmissione possa verificarsi con questi criteri non basati su test. Possono esserci situazioni in cui un rischio residuo minimo è inaccettabile, ad esempio, in individui ad alto rischio di trasmettere il virus a gruppi vulnerabili o in situazioni o ambienti ad alto rischio. In queste situazioni, e nei pazienti che sono sintomatici per periodi

di tempo prolungati, può ancora essere utile un approccio di laboratorio." (Fonte: Organizzazione Mondiale della Sanità)

L'Italia quindi segue un approccio in accordo con le linee guida OMS, scegliendo di minimizzare i rischi, dopo aver valutato la situazione corrente e la disponibilità di risorse adeguate.

Visto l'evolversi della situazione, caratterizzata attualmente da trasmissione intensa e limitate forniture di laboratorio, attrezzature e personale, l'Italia ha cambiato i criteri per terminare l'isolamento di una persona risultata positiva al coronavirus o suo contatto.

[VN]

6) Gli asintomatici possono essere contagiosi?

Sì.

Dal sito dell'<u>Organizzazione Mondiale della Sanità</u>, tradotto dall'inglese:

"Le persone asintomatiche possono trasmettere il virus?

Sì, le persone infette possono trasmettere il virus sia quando hanno sintomi sia quando non hanno sintomi. Questo è il motivo per cui è importante che tutte le persone infette siano identificate mediante test, isolate e, a seconda della gravità della loro malattia, ricevano cure mediche. Anche le persone che hanno confermato di avere COVID-19 ma che non hanno sintomi dovrebbero essere isolate per limitare il loro contatto con gli altri. Queste misure interrompono le catene di trasmissione."

Si vedano anche:

• Emery et al (2020). "The contribution of asymptomatic SARS-CoV-2 infections to transmission on the Diamond Princess cruise ship"

Tradotto dall'inglese:

"Il modello ha stimato che il 74% (70-78%, intervallo a posteriori al 95%) delle infezioni procedesse in modo asintomatico. Nonostante i test intensivi, il 53% (51-56%) delle infezioni è rimasto non rilevato, la maggior parte delle quali asintomatiche. Gli individui asintomatici sono stati la fonte del 69% (20-85%) di tutte le infezioni ".

 Moghadas et al (2020), "The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks"

Tradotto dall'inglese:

"Abbiamo scoperto che la maggior parte delle incidenze può essere attribuita alla trasmissione silenziosa da una combinazione di stadio presintomatico e infezioni asintomatiche. [...] I nostri risultati indicano che l'isolamento basato sui sintomi deve essere integrato da un rapido tracciamento del contatto e test che identifichino casi asintomatici e presintomatici, al fine di rimuovere in sicurezza le attuali restrizioni e ridurre al minimo il rischio di recrudescenza."

È importante sottolineare che una persona positiva asintomatica potrebbe essere presintomatica, ovvero non aver ancora manifestato i sintomi al momento della diagnosi. Sono stati segnalati casi di trasmissione pre-sintomatica (cioè quando la persona positiva sviluppa sintomi dopo aver trasmesso il virus a un'altra persona): Arons et al (2020), Böhmer et al (2020), Wei et al (2020).

[VN]

7) Qual è la differenza tra tampone, test sierologico, test rapido?

 "Il tampone nasofaringeo è un esame che serve per ricercare il virus e quindi per diagnosticare l'infezione in atto". (Fonte: Ministero della Salute)

Nota: Il tampone nasofaringeo è anche detto tampone molecolare, PCR (dall'inglese *Polymerase Chain Reaction*, reazione a catena della polimerasi) o RT-PCR (dall'inglese *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, reazione a catena della polimerasi inversa).

- "Il test sierologico permette, invece, di individuare la presenza di anticorpi prodotti dal nostro sistema immunitario in risposta al virus e non è dirimente per la diagnosi di infezione in atto, in quanto l'assenza di anticorpi non esclude la possibilità di un'infezione in fase precoce, con relativo rischio che un individuo, pur essendo risultato negativo al test sierologico, risulti contagioso". (Fonte: Ministero della Salute)
- I test antigenici, comunemente chiamati test rapidi, "sono in genere basati sulla rilevazione di proteine virali (antigeni) nelle secrezioni respiratorie (tamponi oro-faringei o saliva). Se l'antigene o gli antigeni virali sono presenti in sufficienti quantità, vengono rilevati mediante il legame ad anticorpi specifici fissati su un supporto, producendo la formazione di bande colorate o fluorescenti. Questi test rapidi possono fornire una risposta qualitativa (si/no) in tempi rapidi, tipicamente entro 30 minuti, e non richiedono apparecchiature di laboratorio, anche se per la lettura dei risultati di alcuni test è necessaria una piccola apparecchiatura portatile". (Fonte: Ministero della Salute).
 - Un nuovo tipo di test rapidi salivari è stato annunciato in Italia a mezzo stampa il 9 settembre 2020. L'articolo riporta che "II test ha ricevuto l'approvazione dal Ministero della Salute", ma nessun'altra informazione è al momento disponibile. Nella stessa giornata, la validazione è stata smentita da fonti ministeriali.

Le performance di un test si misurano generalmente secondo tre indicatori:

- **Sensibilità**, ovvero la proporzione di positivi identificati correttamente come positivi al coronavirus. *Alta sensibilità* corrisponde a *pochi falsi negativi*.
- **Specificità**, ovvero la proporzione di negativi che sono correttamente identificati come negativi al coronavirus. *Alta specificità* corrisponde a *pochi falsi positivi*.
- Accuratezza, ovvero la proporzione di risultati corretti su tutti i risultati.

Esistono numerose altri indicatori, tra cui Recall, Precision, PPV (Positive Predictive Values), NPV (Negative Predictive Values), F1-Score, ..., ma le più considerate in medicina sono appunto **Sensibilità** e **Specificità**.

In particolare, per **correttamente identificare i positivi** al coronavirus, **è necessario** quindi che il test abbia un'**alta sensibilità.**

Per quanto riguarda i **tamponi nasofaringei/molecolari**, <u>Czumbel et al (2020)</u>, studio pubblicato su <u>Frontiers in Medicine</u> e citato tra gli altri dall'<u>European Centre for Disease Prevention and Control</u>, riporta una **sensibilità del 98% (95%Cl da 89% a 100%)**.

Tamponi molecolari di marche diverse possono avere caratteristiche diverse: l'organizzazione <u>FIND</u> ne ha analizzati 21 in <u>questo documento</u>.

Per quanto riguarda i **test sierologici**, <u>Deeks et al (2020)</u>, in uno studio pubblicato sul <u>Cochrane Database of Systematic Reviews</u>, riportano, dopo un'analisi di 57 pubblicazioni scientifiche, le seguenti sensibilità a seconda dei giorni passati dall'inizio dei sintomi:

- 30.1% (95%Cl da 21.4% a 40.7%) da 1 a 7 giorni;
- 72.2% (95%Cl da 63.5% a 79.5%) da 8 a 14 giorni;
- 91.4% (95%Cl da 87.0% a 94.4%) da 15 a 21 giorni;
- 96.0% (95%Cl da 90.6% a 98.3%) da a 21 a 35 giorni;
- dati insufficienti per stimare la sensibilità oltre i 35 giorni.

Il tampone molecolare e il **test rapido** hanno performance diverse in termini di falsi positivi e falsi negativi individuati. Il test rapido è in genere meno accurato del tampone molecolare (*"How the SARS-CoV-2 EUA Antigen Tests Work"*, American Society for Microbiology e Ministero della Salute).

In attesa di una comunicazione ufficiale del Ministero della Salute sulle caratteristiche dei test rapidi adoperati in Italia, si riportano i valori di sensibilità di tre test rapidi/antigenici approvati dalla FDA con procedura di emergenza negli Stati Uniti d'America:

		Consistina
•	Beckman Dickinson (BD) Veritor™ System	84% (95%Cl da 67% a 93%)
•	Quidel Sofia 2 SARS antigen FIA	96.7% (95%Cl da 83.3% a 99.4%)
•	Abbott Diagnostics BinaxNOW COVID19 Ag Card	97 1% (95%Cl da 85 1% a 99 9%)

Sensibilità

Nello <u>stesso articolo</u> si specifica che, tradotto dall'inglese: "I risultati negativi [al test rapido/antigenico] devono essere trattati come presunti e non escludono l'infezione. Se necessario per la gestione del paziente, i risultati negativi devono essere confermati con un test molecolare (PCR)."

L'<u>Hôpitaux Universitaires de Genève</u> e l'<u>Université de Genève</u> hanno presentato una <u>validazione</u> di due test rapidi, concludendo

		Sensibilità
•	PanbioTM Covid-19 Ag Rapid Test (Abbott)	85.48% (95%CI da 78.03% a 91.16%)
•	Standard Q COVID-19 Rapid Antigen Test	89.00% (95%Cl da 83.69% a 93.06%)

Risorse in Inglese

COVID-19 Testing FAQs, American Society for Microbiology

[VN]

8) Qual è la differenza fra Tamponi effettuati, Casi Testati e Tamponi diagnostici?

La Protezione Civile a partire dal 19 aprile 2020 (anche se l'informazione è apparsa per la prima volta nella tabella del 23 aprile 2020) ha iniziato a diffondere il dato sui "casi testati", cioè il "totale dei soggetti sottoposti al test". Infatti una persona può essere sottoposta a più tamponi, per esempio uno per accertarne la positività e per la negativizzazione.

PCM-DPC dati forniti dal Ministero della Salute

	AGGIORNAMENTO 23/04/2020 ORE 17.00									
Regione	POSITIVI AL nCoV							INCREMENTO		
	Ricoverati con sintomi	Terapia intensiva	Isolamento domiciliare	Totale attualmente positivi	DIMESSI/ GUARITI	DECEDUTI	CASI TOTALI	CASI TOTALI (rispetto al giorno precedente)	TAMPON	CASI TESTATI
Lombardia	9.192	790	23.891	33.873	23.352	12.940	70.165	+ 1.073	302.715	190.451
Emilia Romagna	2.889	266	9.690	12.845	7.609	3.269	23.723	+ 289	146.146	99.714
Piemonte	3.039	261	11.852	15.152	5.358	2.630	23.140	+ 401	117.970	84.648
Veneto	1.189	140	8.596	9.925	5.750	1.206	16.881	+ 143	288.075	177.154
Toscana	791	168	5.212	6.171	1.886	723	8.780	+ 80	118.177	94.426
Liguria	783	91	2.592	3.466	2.536	1.047	7.049	+ 131	37.842	25.045
Lazio	1.385	186	2.915	4.486	1.193	375	6.054	+ 79	111.073	26.298
Marche	727	71	2.432	3.230	1.865	857	5.952	+ 28	47.662	31.673
Campania	539	47	2.392	2.978	928	332	4.238	+ 53	58.324	38.679
Puglia	536	55	2345	2.936	531	372	3.839	+ 109	50.410	49.403
Trento	234	29	1.608	1.871	1.474	382	3.727	+ 81	28.240	18.656
Sicilia	476	34	1.791	2.301	412	213	2.926	+ 43	62.150	62.150
Friuli V.G.	138	18	979	1.135	1.467	256	2.858	+ 41	52.918	34.057
Abruzzo	322	31	1.747	2.100	405	280	2.785	+ 52	31.187	24.751
Bolzano	141	17	1.336	1.494	680	261	2.435	+ 19	33.994	16.442
Umbria	100	19	236	355	946	61	1.362	+ 5	29.011	19.627
Sardegna	90	20	707	817	339	98	1.254	+ 7	17.844	16.094
Valle d'Aosta	91	9	363	463	506	127	1.096	+ 1	5.227	4.133
Calabria	129	7	687	823	170	76	1.069	+ 9	27.869	26.187
Basilicata	61	7	161	229	103	24	356	+ 2	8.511	8.511
Molise	19	1	178	198	66	20	284	0	4.564	4.478
TOTALE	22.871	2.267	81.710	106.848	57.576	25.549	189.973	+ 2.646	1.579.909	1.052.577
	ATTUALMENTE POSITIVI		106.848							

ATTUALMENTE POSITIVI 106.848

TOTALE GUARITI 57.576

TOTALE DECEDUTI 25.549

CASI TOTALI 189.973

Nonostante molti facciano riferimento ai "casi testati" come ai tamponi diagnostici e alla differenza tra i tamponi e i "casi testati" come ai tamponi di controllo si tratta di un errore. Con tampone diagnostico si intende infatti un tampone fatto per cercare la positività al virus in una persona e con tampone di controllo uno fatto per cercare la negatività.

Ma diverse Regioni/PA effettuano tamponi periodicamente sul personale sanitario e chi lavora nelle RSA, essendo tra i lavoratori più a rischio di contagio. Ipotizziamo che un medico che lavora in un ospedale venga testano ogni settimana. Alla prima volta sarà aggiunto nel bollettino nazionale un caso testato e un tampone, alla seconda volta solo un tampone e così via. Se alla decima volta sarà testato positivamente, sarà aggiunto un nuovo

tampone e un nuovo contagiato. Complessivamente, questa persona sarà stata inserita una volta tra i casi testati, una volta tra i casi totali e dieci volte nei tamponi.

Per fare un esempio, il 10 giugno 2020 in Veneto c'erano 965 persone attualmente positive. Ipotizziamo ora per assurdo che tutti siano stati tamponati per vedere se erano negativi. All'11 giugno 2020 c'erano 7.129 tamponi in più rispetto al giorno precedente, ma solo 1.710 casi testati in più. Se si assume che i casi testati siano i tamponi diagnostici, i tamponi di controllo avrebbero quindi dovuto essere 5.419, ma la nostra ipotesi (per eccesso) ci dice che sono solo 965. Quindi, ci sono 4.454 tamponi in eccesso che non sono di controllo, ma diagnostici a tutti gli effetti. Di conseguenza i casi testati non equivalgono ai tamponi diagnostici.

Tutto questo fa sì che in realtà non abbiamo idea di quanti siano davvero i tamponi diagnostici e il massimo che possiamo fare sono delle stime.

[LR]

9) Qual è la differenza tra R0 e Rt?

<u>In breve</u>, sono lo stesso indice ma visto in momenti diversi di un'epidemia: R0 all'inizio dell'epidemia (o *al tempo zero*), Rt in un momento particolare (anche detto *al tempo t*).

R0 ("erre zero" o "erre con zero"), anche detto **numero di riproduzione di base**, "rappresenta il numero medio di infezioni secondarie prodotte da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile cioè mai venuta a contatto con il nuovo patogeno emergente. Questo parametro misura la potenziale trasmissibilità di una malattia infettiva.

In altre parole se l'R0 di una malattia infettiva è circa 2, significa che in media un singolo malato infetterà due persone. Quanto maggiore è il valore di R0 e tanto più elevato è il rischio di diffusione dell'epidemia. Se invece il valore di R0 fosse inferiore ad 1 ciò significa che l'epidemia può essere contenuta." (Fonte: Istituto Superiore di Sanità)

Il numero 0 sta ad indicare che questo indice è osservato all'inizio di un'epidemia, ovvero al momento zero.

Rt ("erre ti" o "erre con ti", a volte scritto come R(t)) è invece il numero di riproduzione effettiva (per questo è anche detto Re o semplicemente R). Come spiegato da Nishiura e Chowell (2009), tradotto dall'inglese:

"R(t) è definito come il numero medio effettivo di casi secondari [infezioni] per caso primario [individuo infetto] al tempo t (per t>0). R(t) mostra una variazione dipendente dal tempo dovuta alla diminuzione degli individui suscettibili (fattori intrinseci) e all'implementazione di misure di controllo (fattori estrinseci). R(t)<1 suggerisce che l'epidemia è in declino e può essere considerata sotto controllo al tempo t (viceversa, se R(t)>1)".

Per questo in Italia e nel mondo, dopo un certo periodo di tempo, si è iniziato a parlare di Rt e non più di R0. Passato il momento iniziale dell'epidemia, bisogna valutare il numero di riproduzione effettiva, che è influenzato, tra le altre cose, dall'implementazione di misure di controllo. Sulla complessità e importanza di R0 si veda anche <u>Delamater et al (2019)</u>.

Ulteriori precisazioni sono fornite dall'Istituto Superiore di Sanità nelle <u>FAQ sul calcolo del Rt</u> del 9 settembre 2020.

Per la stima dell'indice Rt, si veda la risposta alla domanda 10) "Come si calcola l'indice Rt?"

[VN]

10) Come si calcola l'indice Rt?

Nei bollettini di monitoraggio dell'Istituto Superiore di Sanità (qui un esempio) si afferma:

"Il numero di riproduzione netto Rt indica il numero medio di infezioni secondarie generate da una persona infetta ad una certa data ed è una grandezza fondamentale per capire l'andamento dell'epidemia. Se Rt ha un valore inferiore alla soglia critica di 1 il numero di nuove infezioni tenderà a decrescere tanto più velocemente quanto più è lontano dall'unità, Per contro, quanto più Rt supera 1 tanto più rapidamente aumenterà il numero dei contagi. Pertanto, un valore di Rt sopra la soglia, anche in presenza di un numero basso di casi, è un campanello di allarme sull'andamento epidemico. Il numero di riproduzione netto in un certo contesto geografico può essere stimato a partire dalla conoscenza della data di inizio sintomi dei casi, una volta nota la distribuzione dell'intervallo seriale (ovvero la distanza temporale fra la comparsa dei sintomi in una persona infettata e nei casi da essa generati).

Viene riportata in questo bollettino la stima del numero di riproduzione netto Rt medio in un periodo di 14 giorni basato sulla data di inizio sintomi (Rt^{medio14gg}).

Nota bene: Poiché la diagnosi di COVID-19 può avvenire anche due o tre settimane dopo l'infezione da coronavirus SARS-CoV-2 a causa del tempo di incubazione della malattia (fino a 14 giorni) e dei tempi intercorsi tra l'inizio dei sintomi, la ricerca di assistenza medica e il completamento dei test di laboratorio, il valore di Rt può essere attualmente stimato correttamente solo con un ritardo di 6 giorni." (Fonte: ISS)

Un ritardo di soli 6 giorni potrebbe essere insufficiente per ottenere una stima corretta di Rt, in quanto i dati utilizzati richiedono consolidamento e <u>potrebbero quindi essere sottostimati</u>.

Tra i vari modelli matematici per stimare Rt, il più usato recentemente è quello proposto da <u>Cori et al. (2013)</u>: è usato, tra le altre, da Italia, <u>Francia</u>, <u>Québec</u>. Il modello è implementato nel pacchetto <u>EpiEstim</u>, eseguibile in linguaggio <u>R</u>.

Il modello è di tipo <u>bayesiano</u>, e la stima di Rt prodotta è un **intervallo di credibilità**, di solito al 95%. Questo vuol dire che il modello fornisce una probabilità del 95% che il valore di Rt si trovi all'interno dell'intervallo.

Un esempio numerico:

se l'intervallo di credibilità al 95% per l'Rt stimato è [0.7; 1.5], cioè Rt compreso tra 0.7 e 1.5, questo vuol dire che con una probabilità del 95% Rt sarà compreso tra quei due valori. In più, possiamo affermare che Rt>0.7 con una probabilità del 97.5% (molto alta) e che Rt>1.5 con una probabilità del 2.5% (molto bassa). Dal modello si può ricavare anche il valore media o il valore mediano di Rt. Avendo il valore mediano, si può dire che Rt>valore mediano con una probabilità del 50% (o, equivalentemente, che Rt<valore mediano con una probabilità del 50%).

Riguardo la provenienza dei casi, nel monitoraggio numero 11 diffuso da Quotidiano Sanità è specificato:

"La completezza del dato sulla provenienza dei casi (autoctoni, importati da altra Regione, importati da Stato estero) è considerata sufficiente e ne è quindi tenuto conto nel calcolo dell'Rt e nella valutazione del rischio.

Stima dell' Rt: La renewal equation che è alla base del metodo per il calcolo di Rt considera "il numero di nuovi casi locali con inizio sintomi al giorno t" (x) trasmessi dai "casi con inizio sintomi nei giorni precedenti" (y). Quando abbiamo dei casi importati, questi vengono contati insieme a tutti gli altri casi in y, in quanto potenziali infettori di nuovi casi locali, ma non in x, in quanto infezioni che sono state trasmesse altrove. Dal punto di vista computazionale è sufficiente, per le regioni, continuare ad utilizzare gli script basati sul software EpiEstim, avendo cura di inserire nella terza colonna del file di input il numero corretto di casi giornalieri che sono stati importati da un'altra regione o dall'estero."

Riassumendo:

- solo i casi sintomatici sono considerati per la stima di Rt;
- i casi importati sono considerati soltanto come infettori.

I valori di Rt per l'Italia sono stimati dalla <u>Fondazione Bruno Kessler</u> e diffusi dal <u>Ministero della Salute</u> e dall'<u>Istituto Superiore di Sanità</u>.

Ulteriori precisazioni sono fornite dall'Istituto Superiore di Sanità nelle <u>FAQ sul calcolo del Rt</u> del 9 settembre 2020.

Risorse in inglese

- Riccardo et al. (2020): preprint che spiega la stima di Rt in Italia
- Cori et al. (2013): articolo scientifico con dettagli sul modello matematico per la stima di Rt
- Istruzioni per il pacchetto EpiEstim con il modello per la stima di Rt
- Esempio di uso del pacchetto EpiEstim
- Applicazione web per la stima di Rt basata su EpiEstim Imperial College Londra https://shiny.dide.imperial.ac.uk/epiestim/
- Applicazione web per la stima e il confronto di Rt basata su EpiEstim Nicoletta et al. https://vienne.shinyapps.io/rt estimation/

[VN]

11) Cosa vuol dire casi importati?

In epidemiologia, per caso importato si intende una persona che ha contratto il virus in un'altra area rispetto a quella considerata, cioè l'infezione non è legata alla trasmissione locale. (Fonte: CDC - Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics)

Un caso è quindi importato rispetto a una determinata zona.

Per una Regione, si intende caso importato una persona che ha contratto il virus fuori dai confini regionali: fuori Regione o all'Estero.

Per l'Italia, si intende caso importato una persona che ha contratto il virus fuori dai confini nazionali, cioè all'Estero.

Consideriamo ad esempio una persona che contrae il virus in Sardegna ma viene diagnosticata in Lazio. Quella persona è un caso importato per la regione Lazio, ma non è un caso importato per l'Italia. Inoltre, dovrebbe essere considerato come un caso autoctono per la Sardegna.

Non bisogna quindi considerare la nazionalità, ma dove è avvenuta l'infezione: un italiano e un francese infettati in Francia e diagnosticati in Italia sono entrambi casi importati per l'Italia.

Sempre in accordo con il CDC, tradotto dall'inglese:

"I casi collegati a casi importati dovrebbero essere classificati come autoctoni se l'esposizione al caso importato si è verificata nello stato dichiarante. Ogni caso di cui non è possibile dimostrare l'importazione dovrebbe essere classificato come autoctono." (Fonte: CDC - Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics)

I casi positivi che si infettano in Italia a causa del contatto con un caso importato NON sono casi importati rispetto all'Italia: la loro infezione è infatti legata alla trasmissione locale e sono da considerarsi autoctoni.

Riguardo la provenienza dei casi, nel monitoraggio numero 11 diffuso da Quotidiano Sanità è specificato:

"La completezza del dato sulla provenienza dei casi (autoctoni, importati da altra Regione, importati da Stato estero) è considerata sufficiente e ne è quindi tenuto conto nel calcolo dell'Rt e nella valutazione del rischio."

Dalle comunicazioni che le Regioni/PA trasmettono all'Istituto Superiore di Sanità è quindi possibile ricavare quanti casi sono:

- autoctoni, cioè da trasmissione locale;
- importati da altra Regione, ma non importati dal punto di vista dell'Italia;
- importati da Stato estero.

Attenzione ad alcune comunicazioni regionali:

- "casi con link di rientro" non sono automaticamente casi importati;
- "migranti sbarcati sulle coste" non sono automaticamente casi importati, ma dipende dalla data di sbarco;
- "ospiti del centro di accoglienza" non sono automaticamente casi importati;
- "cittadini che rientrano dall'estero e i loro contatti diretti", questi ultimi non sono automaticamente casi importati.

[VN]

12) È vero che il coronavirus COVID-19 ha perso carica virale e quindi è meno pericoloso?

"Per quanto ne sappiamo ora: No, non è meno pericoloso."

Aggiornato al 16 agosto 2020.

La risposta a questa domanda è data da <u>Domenico Somma</u>, ricercatore in Immunologia presso l'Università di Glasgow, ed è anche disponibile su <u>Quora</u>.

"Avrei evitato volentieri di rispondere a questa, perché è complicata. Vediamo che ne esce. Mettetevi comodi.

Premessa:

Qualsiasi affermazione fatta nel mondo scientifico deve essere accompagnata da una pubblicazione che mostra i dati che confermano quella affermazione. Prima di essere pubblicati i dati vengono controllati da altri scienziati per essere sicuri non ci siano errori. Ma la pubblicazione non basta: ci sono alcune riviste che pubblicano (quasi) qualsiasi tipo di articolo gli mandi (le famose riviste con basso impact factor), questo perché gli scienziati che controllano questi articoli sono poco esperti. Infine i dati contenuti in una pubblicazione devono essere replicati da altri gruppi (che quindi ripetono gli esperimenti). Diciamo che abbiamo 3 livelli di certezza delle affermazioni (sono di più, ma manteniamola semplice):

Semaforo rosso - Articolo su rivista con basso impact factor, non ci possiamo fidare Semaforo giallo - Articolo su rivista con medio/alto impact factor, ok, ma devono essere ripetuti

Semaforo verde - Articolo pubblicato su una rivista medio/alta, i cui esperimenti sono stati replicati da altri gruppi, ottimo!

Non valgono i social network, gli annunci alla stampa, la tv e così via.

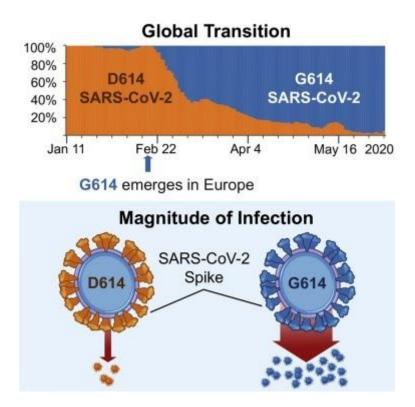
Entriamo nel merito, "COVID-19 ha perso carica virale" già non ha molto senso (nonostante sia stata scritta su molti giornali), perché può voler dire 2 cose:

- 1. Il virus SARS-COV-2 (che causa la COVID-19) replica meno (quindi da un virus "papà" si creano meno virus "figli").
- 2. Troviamo meno virus in un soggetto contagiato.

Ora, fermiamoci sulla prima affermazione. Questo dipende unicamente dalla sequenza genetica del virus. Chiunque voglia dimostrare questa affermazione non deve far altro che A) sequenziare e trovare la mutazione del "nuovo" virus che replica meno e B) mettere in una provetta 100 virus "vecchi" e 100 virus "nuovi" e far vedere che i 100 virus nuovi fanno meno "figli". La comunità scientifica sarebbe molto felice di questo, sarebbe una meritatissima pubblicazione su Nature o Science.

Ma tutti coloro che hanno affermato questo non sono riusciti a dimostrarlo. O meglio, hanno pubblicato su riviste con un basso impact factor^{[1] [2]} (semaforo rosso) o hanno fatto queste

affermazioni alla tv o stampa (non vale). L'unica mutazione di cui siamo ora al corrente di SARS-COV-2 fa esattamente l'opposto, fa "più figli" (semaforo giallo).

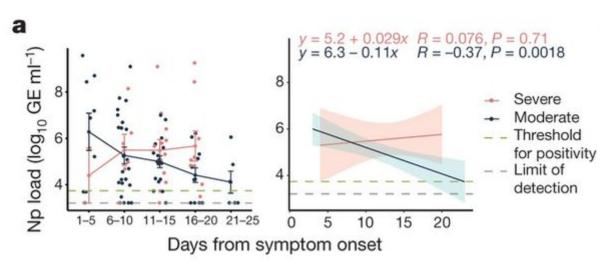


Passiamo ora alla seconda opzione: "COVID-19 ha perso carica virale" può voler dire "Troviamo meno virus in un soggetto contagiato"? Se sì, a cosa è dovuto questo effetto?

Lo so a cosa state pensando, ma no, questo effetto non è dovuto al caldo^[4]. Ma allora a cosa è dovuto? Beh, se non è il virus ad essere cambiato e non è il caldo, siamo noi che stiamo facendo qualcosa di diverso. Al momento ci sono due spiegazioni:

- 1. le mascherine, lavarsi le mani e il distanziamento funzionano non solo per impedire il contagio, ma anche per ridurre la gravità della malattia. Chi si sta contagiando sta "incamerando" meno virus grazie alla mascherina e questo causa una patologia meno grave [5] (anche qui semaforo giallo, ma è una buona notizia comunque! Un motivo in più per usare mascherine e distanziamento che se non riescono a difenderci completamente dal virus ci fanno ammalare con meno sintomi)
- 2. C'è un'altra ragione e non è tanto buona come la precedente. Bisogna immaginare i contagiati come una piramide o come una torta nuziale con lo strato della base più largo che va via via diminuendo. La base larga sono i contagiati asintomatici, poi ci sono i sintomatici con sintomi lievi che possono restare a casa, poi ancora i sintomatici gravi che devono essere ricoverati in ospedale e infine in cima, lo strato più piccolo, ci sono quelli che vanno in terapia intensiva. Quando a Marzo c'erano 500 contagiati questi erano individuati perché finivano in ospedale (i due strati più piccoli). Non avevamo nessuna idea di quanti appartenessero alla torta più grande: gli asintomatici e sintomatici ma senza necessità di ricovero (oggi grazie all'indagine sierologica sappiamo che se era 500 il numero che ci comunicava la protezione civile, possiamo stimare che il numero di asintomatici/sintomatici lievi era 3000^[6], forse poteva raggiungere i 5000). Oggi (Agosto) invece noi siamo alla ricerca di ogni singolo contagiato, quindi stiamo guardando lo strato di torta più grande: gli asintomatici e

sintomatici lievi. Questo però significa che quando e se l'Italia toccherà il numero di 3000–5000 contagiati avremo di nuovo 500 persone in ospedale (a meno che le mascherine e il distanziamento non funzionino veramente bene come descritto prima). Ebbene, è dimostrato^[7] (semaforo giallo) che i pazienti gravi hanno una carica virale più alta rispetto ai pazienti che sono meno gravi (vedi figura), questo vuol dire che non è che la carica virale dei pazienti che è diminuita, ma noi vediamo meno virus perché ora guardiamo i pazienti meno gravi. Ma man mano che le persone si infetteranno, aumenteranno le persone in terapia intensiva ed ecco che vedremo apparire anche una "maggiore carica virale".



Quindi per quanto ne sappiamo ora, la risposta alla domanda "COVID-19 è meno pericoloso che a inizio epidemia?" è: No, non è meno pericoloso. Se siamo fortunati le mascherine funzionano meglio di quello che crediamo e i medici sanno curarlo un po' meglio. Ma non è ancora finita. Se qualcuno ha dei dati solidi per dimostrare che non è così li mandi pure su riviste prestigiose, prima di fare annunci alla stampa.L'avevo detto che era una risposta complicata. Spero sia chiaro cosa voglio dire."

Note a piè di pagina

- [1] Lower nasopharyngeal viral load during the latest phase of COVID-19 pandemic in a Northern Italy University Hospital
- [2] Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
- [3] Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus
- [4] Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic
- [5] Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks
- [6] L'Istat: «1,4 milioni di italiani a contatto con il virus, 6 volte in più dei dati noti finora» L'indagine
- [7] Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19

13) Qual è la differenza tra Quarantena e Isolamento?

L'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato <u>un documento sulla ricerca e gestione dei contatti</u> (contact tracing) dei casi di COVID-19. Il testo riporta le seguenti informazioni.

"L'isolamento dei casi di COVID-19 e la messa in quarantena dei contatti dei casi sono misure di sanità pubblica fondamentali che aiutano a proteggere la popolazione dal contagio, impedendo l'esposizione a persone che hanno o possono avere una malattia contagiosa e così facendo evitando l'insorgenza di casi secondari e quindi interrompendo la catena di trasmissione.

Quarantena e isolamento indicano situazioni diverse ma i due termini vengono spesso utilizzati erroneamente in maniera interscambiabile.

La **quarantena** si riferisce alla restrizione dei movimenti e separazione di persone che non sono ammalate ma che potrebbero essere state esposte ad un agente infettivo o ad una malattia contagiosa (15). L'obiettivo è di monitorare l'eventuale comparsa di sintomi e identificare tempestivamente nuovi casi. Un ulteriore obiettivo è di evitare la trasmissione asintomatica dell'infezione.

L'isolamento, invece, si riferisce alla separazione delle persone infette o malate, contagiose, dalle altre persone, per prevenire la diffusione dell'infezione e la contaminazione degli ambienti.

La Tabella 2 indica le misure da intraprendere per i contatti ad alto e basso rischio. I contatti stretti, se asintomatici, devono rimanere in quarantena al proprio domicilio (o in struttura dedicata in caso di domicilio inadeguato) per 14 giorni a partire dalla data di ultima esposizione con il caso, misurare la temperatura corporea due volte al giorno ed essere monitorati per la comparsa di sintomi di COVID-19."

Nella pagina successiva si riporta la Tabella 2 citata nel documento, intitolata "Azioni chiave per la gestione dei contatti ad alto o basso rischio di caso di infezione da SARS-CoV-2.

Tabella 2. Azioni chiave per la gestione dei contatti ad alto o basso rischio di caso di infezione da SARS-CoV-2

Contatti stretti (ad alto rischio)

Contatti casuali (a basso rischio)

Azioni individuali • Per 14 giorni dopo la data dell'ultima esposizione con il caso:

- Rimanere in quarantena a casa, con divieto assoluto di mobilità dalla propria abitazione o dimora e di contatti sociali
- Automonitoraggio per la comparsa di segni/sintomi compatibili con COVID-19
- Misurare e registrare la temperatura corporea due volte al giorno
- Evitare l'uso di farmaci che riducono la febbre (es. paracetamolo) per alcune ore prima di misurare la temperatura. Se è necessario assumere questi farmaci, avvisare la ASL.
- Rimanere raggiungibile dalle autorità di sanità pubblica per le attività di sorveglianza
- Seguire le buone pratiche respiratorie e una rigorosa igiene delle mani.
- Rispettare le misure di distanziamento fisico tenendo una distanza di almeno 2 metri dalle altre persone.
- In caso di insorgenza di sintomi, isolarsi immediatamente e consultare il proprio medico, preferibilmente telefonicamente, seguendo le raccomandazioni delle autorità di sanità pubblica locali e contattare la ASL per ulteriori indicazioni. Seguire le indicazioni riportate nel foglio informativo.

- Non è necessario rimanere in guarantena.
- Automonitoraggio per segni/sintomi compatibili con COVID-19.
- Rispettare le misure di distanziamento fisico ed evitare viaggi.
- Seguire le buone pratiche respiratorie e una igiene rigorosa delle mani
- In caso di insorgenza di segni/sintomi compatibili, isolarsi immediatamente e consultare il proprio medico telefonicamente, seguendo le raccomandazioni delle autorità di sanità pubblica locali.

Azioni di sanità pubblica

- Indicare la necessità di rimanere in quarantena per 14 giorni dalla data dell'ultima esposizione con il caso.
- Fornire ai contatti le indicazioni per l'automonitoraggio dei sintomi.
- Sorveglianza attiva mediante telefonate, e-mail o messaggi di testo, per verificare lo stato di salute del contatto e assicurarsi che la persona stia osservando la quarantena in maniera sicura, sostenibile ed efficace per impedire la trasmissione dell'infezione.
- Testare i contatti sintomatici (anche con sintomi lievi)
- Informare i contatti sulle misure di prevenzione dell'infezione e consegnare a ciascuno un foglio informativo.
- Informare MMG e PLS.

 Informare i contatti sulla necessità di automonitorare i propri sintomi, e sulle misure da intraprendere in caso di insorgenza di sintomi.

Tabella tratta da <u>Guida per la ricerca e gestione dei contatti (contact tracing) dei casi di</u> COVID-19 pubblicata da Istituto Superiore di Sanità.

In alcune ordinanze ministeriali (ad esempio <u>ordinanza del Ministro della Salute 7 ottobre 2020</u>) e nei Decreti del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM, ad esempio <u>DPCM 7 agosto 2020</u>) si parla spesso di **isolamento fiduciario**. La definizione si trova già nel <u>primo rapporto ISS Covid-19 del 7 marzo 2020</u>:

"L'isolamento fiduciario di casi di COVID-19 e di contatti è una misura di salute pubblica molto importante che viene effettuata per evitare l'insorgenza di ulteriori casi secondari dovuti a trasmissione del virus SARSCoV-2 e per evitare di sovraccaricare il sistema ospedaliero. [...] [I soggetti] devono essere messi isolamento domiciliare per 14 giorni e sono monitorati al domicilio (o in struttura dedicata in caso di domicilio inadeguato)."

Fiduciario è dunque usato come sinonimo di domiciliare. L'isolamento fiduciario può quindi essere una quarantena nel caso in cui il soggetto non sia ammalato ma potrebbe essere stato esposto al virus, o un isolamento vero e proprio nel caso di soggetto infetto.

Un documento della ASL Roma 2 distingue inoltre tra

- "isolamento domiciliare fiduciario obbligatorio è quello deciso dal Medico per Persona contagiata o contatto di un positivo
- isolamento domiciliare fiduciario volontario è quello che viene comunicato dalla Persona spontaneamente per essere stato nelle zone a rischio"

Per entrambi, nel documento sono riportate le stesse norme di comportamento, sia l'isolamento fiduciario volontario o obbligatorio.

[VN]

14) Perché variazione del totale dei ricoverati non corrisponde a nuovi ricoverati?

Confrontando due <u>tabelle riepilogative della Protezione Civile</u> di giorni successivi, è possibile ricavare la variazione del totale ricoverati. Come per <u>la variazione degli attualmente positivi</u>, questo numero non rappresenta quante nuove persone vengono ricoverate ogni giorno, ma è una differenza tra le nuove persone ricoverate meno le persone che non lo sono più (perché dimesse/guarite o decedute).

La variazione del totale dei ricoverati non corrisponde quindi ai nuovi ricoverati, ma è il saldo tra i nuovi ricoverati e i dimessi/guariti o deceduti durante ricovero.

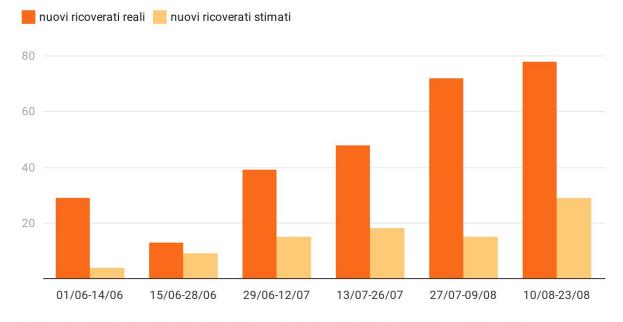
Ad esempio, una variazione del totale ricoverati di **+1** potrebbe corrispondere a *1 sola nuova* persona ricoverata, **oppure** *2 nuove persone ricoverate e 1 persona dimessa/guarita*, **oppure** *10 nuove persone ricoverate, 5 persone dimesse/guarite e 4 decedute* **e così via**.

È possibile stimare l'andamento del numero di nuovi ricoveri di pazienti COVID-19 positivi a partire dalle variazioni del totale ricoverati?

Si, ma in maniera molto approssimata utilizzando i saldi giornalieri (si fanno le differenze tra un giorno e l'altro e si considerano solo i numeri positivi, segno che qualcuno è stato di sicuro ricoverato). I dati di Regione Veneto, disponibili nella infografica curata da Azienda Zero, mostrano quanto l'approssimazione possa essere lontana dalla realtà.

Veneto - Nuovi ricoverati COVID-19 positivi (reali vs stima)

Confronto tra il dato reale dei nuovi ricoverati positivi per coppia di settimane di evento e la possibile stima fatta in base alle variazioni del totale ricoverati con sintomi



Elaborazione dati Regione Veneto - Azienda Zero e Protezione Civile [periodo 1 giugno - 23 agosto] Fonte: Regione Veneto - Azienda Zero • Creato con Datawrapper

Sempre guardando ai dati della Regione Veneto, si può tener conto dei dei negativizzati ancora ricoverati in area non critica o in terapia intensiva. A titolo di esempio, si riporta il report Report del 28/08/2020 ore 17:00 di Azienda Zero per Regione Veneto: i ricoverati positivi sono 56 mentre i ricoverati negativizzati sono 81, per un totale di 137 ricoverati.

CASI RICOVERATI IN OSPEDALI PER ACUTI

Struttura di ricovero	Pazienti attualmente positivi in AREA NON CRITICA	Pazienti attualmente positivi in TERAPIA INTENSIVA		
AZ. OSP. PADOVA	8	2		
AOUIVR VERONA - Borgo Roma	8	0		
OSP. BELLUNO	1	1		
OSP. TREVISO (Ca' Foncello)	10	0		
OSP. DOLO	13	1		
OSP. ROVIGO	2	0		
OSP. SANTORSO (Alto vicentino)	3	0		
OSP. VICENZA	6	1		
OSP. LEGNAGO	3	1		
OSP. SAN BONIFACIO (Verona)	1	0		
OSP. CLASS. DON CALABRIA DI NEGRAR	1	0		
TOTALE RICOVERATI POSITIVI	56	6		
TOTALE REGIONE VENETO RICOVERATI NEGATIVIZZATI	81	3		
TOTALE REGIONE VENETO RICOVERATI (POSITIVI + NEGATIVIZZATI)	137	9		

Estratto del <u>report Report del 28/08/2020 ore 17:00 di Azienda Zero</u> per Regione Veneto.

Sebbene queste persone non siano più positive al coronavirus, il ricovero in ospedale è ancora necessario. Non rientrano più nelle statistiche nazionali sui positivi al coronavirus, come <u>le tabelle riepilogative della Protezione Civile</u>.

[VN] e OpenCovid-mr

15) Qual è la differenza tra Mortalità, Letalità Apparente e Letalità Plausibile?

Per capire la gravità di una malattia, è importante sapere quanti decessi può causare. Le misure più usate a tale scopo sono la **Mortalità** e la **Letalità**.

- Mortalità, anche detta Tasso di Mortalità, rappresenta la proporzione di decessi sul totale della popolazione (<u>Porta, M. (2014) A Dictionary of Epidemiology (5th</u> <u>ed.). Oxford: Oxford University</u>). Si riporta spesso in decessi per 100mila o 1 milione di abitanti.
- Letalità, anche detta Tasso di Letalità, può essere calcolata come
 - Letalità Apparente o CFR (dall'inglese Case Fatality Rate), ovvero la proporzione di decessi sul numero di casi confermati;

Letalità Apparente = CFR = decessi / casi confermati

 Letalità Plausibile o IFR (dall'inglese Infection Fatality Rate), ovvero la proporzione di decessi sul numero di tutti i contagi totali, considerando anche i casi non ancora scoperti e confermati.

Letalità Plausibile = IFR = decessi / contagi totali

(**Fonti**: Organizzazione Mondiale Sanità (OMS) e ISPI per la traduzione italiana). Il tasso di Letalità si riporta spesso in percentuale.

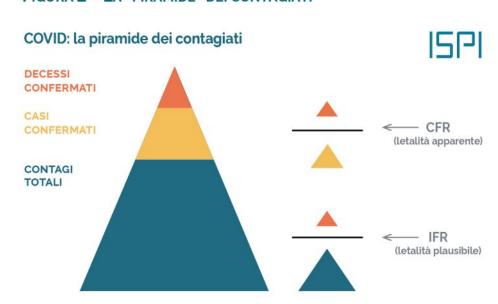


FIGURA 2 - LA "PIRAMIDE" DEI CONTAGIATI

Fonte: M. Famulare, 2019-nCoV: preliminary estimates of the confirmed-case-fatality-ratio and infection-fatality-ratio, and initial pandemic risk assessment, v. 2.0, IDMOD. 19 febbraio 2020.

Figura tratta dall'<u>Analisi Letalità dell'Istituto per gli Studi di Politica Internazionale (ISPI)</u> adattata dall'originale inglese di <u>Famulare (2020)</u>.

Come riporta l'OMS, tradotto dall'inglese:

"Per misurare accuratamente l'IFR è necessario conoscere un quadro completo del numero di infezioni e di decessi causati dalla malattia. Di conseguenza, in questa fase iniziale della pandemia, la maggior parte delle stime dei tassi di mortalità sono state basate su casi rilevati tramite sorveglianza e calcolati utilizzando metodi grezzi, dando luogo a stime ampiamente variabili del CFR per paese - da meno dello 0,1% a oltre il 25%.

Per la malattia COVID-19, come per molte malattie infettive, il livello reale di trasmissione è spesso sottovalutato perché una percentuale sostanziale di persone con infezione non viene rilevata o perché è asintomatica o ha solo sintomi lievi e quindi tipicamente non si presenta nelle strutture sanitarie."

Le misure possono essere calcolate per particolari sottogruppi di popolazione, e vengono dette *specifiche*. Ad esempio, si possono calcolare i tassi età-specifici o sesso-specifici. Un tasso non *specifico* è detto *grezzo*.

In Italia

Dalle <u>tabelle riepilogative della Protezione Civile</u> è possibile stimare il **tasso di letalità** apparente o CFR grezzo (Deceduti/Casi Totali).

Dai <u>Primi Risultati dell'Indagine di Sieroprevalenza sul SARS-CoV-2</u> condotta da <u>Istat</u> e <u>Ministero della Salute</u> è stato invece possibile ottenere delle stime sul **tasso di letalità plausibile** o **IFR** (decessi/casi infetti stimati dall'indagine).

- La <u>Johns Hopkins University</u> riporta al 5 Settembre 2020 (ore 9 italiane) un tasso di letalità apparente o CFR grezzo di 12.9% e una mortalità di 58.77 persone ogni 100mila abitanti. Sono presenti informazioni anche per altri Paesi.
- Lo <u>studio ISPI già citato</u> ha stimato al 27 marzo 2020 un tasso di letalità plausibile o IFR grezzo di 1.14% (95%CI: 0.51% 1.78%).
- Un calcolo di <u>Matteo Quartagno</u> del 3 agosto 2020, usando i <u>Primi Risultati</u> dell'<u>Indagine di Sieroprevalenza sul SARS-CoV-2</u> e la distribuzione delle fasce d'età della popolazione italiana, stima l'**IFR grezzo a 1.7%**.
- Poletti et al (2020) stimano per la Lombardia, tra Febbraio e Aprile 2020, un IFR età-specifico di 0.43% (95%CI: 0.21%-0.79%) per persone con età inferiore a 70 anni, e di 10.5% (95%CI: 8.0%-13.6%) per persone con età superiore a 70 anni.

Risorse utili:

- Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellström, T., & Aggazzotti, G. (1997). Epidemiologia di base. Editoriale Fernando Folini.
- <u>CDC Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition, An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics</u>
- Analisi Mortalità della Johns Hopkins University
- Analisi Letalità dell'Istituto per gli Studi di Politica Internazionale

[VN]

16) Perché i decessi notificati oggi non corrispondono ai decessi odierni?

Quotidianamente la Protezione Civile **notifica** i dati sulle persone positive al Sars-Cov-2 e decedute. Questi decessi non corrispondono però ai decessi **registrati** quel giorno.

I decessi vanno infatti distinti tra decessi per data di **registrazione** e di **notifica**. La prima corrisponde al giorno effettivo in cui è avvenuto, mentre il secondo al giorno in cui viene notificato dalle autorità regionali o dalle province autonome alla Protezione Civile. Un evidente esempio di questo ritardo è stato il Piemonte, dove per mesi veniva comunicato il dato dei decessi specificando sempre che non erano stati registrati in quel giorno (<u>esempio del 7 luglio</u>).

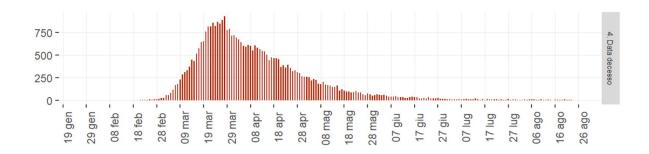


#coronaviruspiemonte Sono 3 i decessi di persone positive al #Covid_19 comunicati dalla @regionepiemonte, di cui 0 registrati oggi. Il totale è ora 4107: 676 #Alessandria, 255 #Asti, 208 #Biella, 395 #Cuneo, 367 #Novara, 1813 #Torino, 222 #Vercelli, 132 #VCO, 39 fuori regione.

 $5:06 \ PM \cdot 7 \ lug \ 2020 \cdot Twitter \ Web \ App$

I ritardi possono essere molti ampi. Ad esempio, il <u>report congiunto tra Istat e Istituto Superiore di Sanità del 4 maggio</u>, basato sui dati per registrazione, mostrava che al 31 marzo erano decedute 13.710 persone per Covid-19, mentre all'epoca la <u>Protezione Civile</u> aveva notificato 12.428 decessi.

Per avere la curva dei decessi per data di registrazione bisogna ricorrere ai report settimanali dell'ISS pubblicati il sabato. Quello datato <u>25 agosto</u> mostra la seguente curva:



[LR]

17) Le tre curve epidemiche e le loro differenze

Esistono tre tipologie di curve epidemiche: per data di **notifica**, per data di **diagnosi** e per data di **inizio dei sintomi**. Le tre curve sono tra loro diverse e danno informazioni diverse.

La curva per data di notifica è quella che si ottiene dai dati comunicati giornalmente dalla Protezione Civile ed è basata sul momento in cui le Regioni/PA comunicano i nuovi positivi.

La curva per data di diagnosi è invece comunicata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e

La curva per data di diagnosi è invece comunicata dall'<u>Istituto Superiore di Sanità (ISS)</u> e corrisponde a quando i tamponi poi rivelatisi positivi sono stati prelevati.

La curva per data di inizio dei sintomi è sempre prodotta dall'<u>Istituto Superiore di Sanità</u> e corrisponde alle date in cui le persone positive sintomatiche hanno detto di aver iniziato a sviluppare i sintomi. Quest'ultima è quindi basata sulle dichiarazioni dei pazienti positivi.

Le curve per data di notifica e per data di diagnosi sono diverse a causa dei ritardi nell'analisi dei tamponi e dell'elaborazione da parte degli <u>uffici di epidemiologia</u>. Dopo il prelievo infatti il tampone nasofaringeo deve essere portato in laboratorio, lì analizzato, poi l'esito va comunicato alla Regione/PA, quest'ultima lo inserisce nella piattaforma del ministero della Salute e solo a quel punto verrà notificato dalla Protezione Civile.

La Lombardia, per esempio, <u>comunica</u> ogni giorno i risultati dei tamponi prelevati negli ultimi 3-4 giorni e sul suo sito è possibile vedere la curva per data di diagnosi (gli ultimi giorni vanno considerati <u>provvisori</u>).

La curva dei sintomatici, come già detto, è basata su quanto dichiarato dalle persone positive. I tempi mediani tra l'inizio dei sintomi e il prelievo del tampone sono variati nel tempo, ma negli ultimi giorni di ottobre sono di tre giorni, secondo l'<u>ISS</u>.

TABELLA 4 - DISTRIBUZIONE DEI CASI PER TEMPO MEDIANO INTERCORSO TRA DATA INIZIO DEI SINTOMI E PRELIEVO/DIAGNOSI (N=244.037).

Periodo di pre	lievo/diagnosi	N. casi	Tempo mediano (gg)		
dal	dal al		rempo mediano (gg/		
20/02/2020	10/03/2020	12.690	4		
11/03/2020	09/04/2020	108.700	5		
10/04/2020	19/04/2020	20.816	4		
20/04/2020	29/05/2020	30.326	5		
30/05/2020	08/06/2020	1.298	4		
09/06/2020	18/06/2020	1.374	5		
19/06/2020	27/08/2020	11.202	2		
28/08/2020	26/09/2020	17.834	3		
27/09/2020	16/10/2020	36.536	2		
17/10/2020	20/10/2020	3.261	3		

Vi sono importanti differenze regionali sui ritardi. Secondo il <u>report</u> del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità relativo alla settimana 24-30 agosto nella maggior parte delle regione il ritardo prelievo-notifica è di due giorni, ma in alcune, come il Piemonte, si

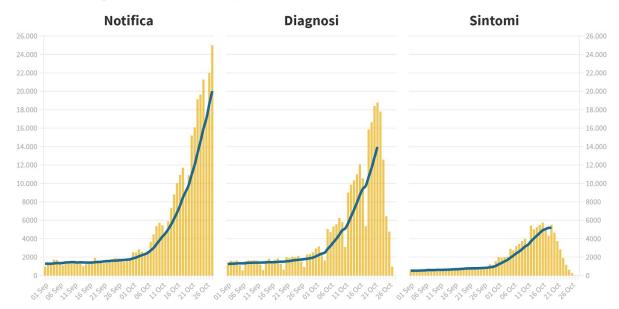
arriva anche a 5. In Emilia Romagna e Sardegna ci sono 4 giorni di ritardo e in Abruzzo e a Trento 3,5.

Considerando che il tempo mediano perché si manifestino i sintomi è pari a cinque giorni (<u>Li et al (2020) su New England Journal of Medicine</u>), vuol dire che il tampone viene fatto tendenzialmente sette giorni dopo l'infezione. Dalla curva dei sintomatici l'ISS, escludendo poi i <u>casi importati</u>, calcola la <u>stima di Rt</u>.

Nell'immagine si possono vedere le tre curve al 27 settembre 2020, la prima ricavata dai dati della Protezione Civile e la seconda e la terza da quelli dell'Istituto Superiore di Sanità estratti dalla dashboard dall'associazione on Data.

I dati delle due curve dell'ISS vanno considerate parziali sull'ultima settimana per i casi per data di prelievo e sulle ultime due settimane per i casi per data di inizio sintomi in quanto nei giorni a seguire verranno aggiunti diversi casi per i motivi prima spiegati. Si nota però come la curva per data di prelievo risenta dell'"effetto domenica" e in misura minore anche di quello del sabato. Nel fine settimana infatti vengono fatti sensibilmente meno tamponi rispetto agli altri giorni. La curva per sintomi è invece la meno influenzata delle tre dagli effetti del calendario, nonostante vi siano dei sospetti cali nel fine settimana.

Curve epidemiche: casi e media mobile



[LR]

18) Perché alcuni giorni della settimana il numero di casi è elevato, mentre altri no?

I casi giornalieri di coronavirus sono influenzati dal giorno della settimana. È infatti possibile osservare un aumento o una diminuzione dei casi a seconda del giorno della settimana: i dati comunicati sono quindi caratterizzati da una certa *stagionalità*.

Nell'immagine si possono vedere le variazioni giornaliere dei casi rispetto al giorno precedente. Il lunedì si ha quasi sempre un calo, mentre il martedì è più variabile. La massima crescita dei casi la si ha il mercoledì e anche giovedì e venerdì tendenzialmente crescono. Il sabato e la domenica

sono più variabili.

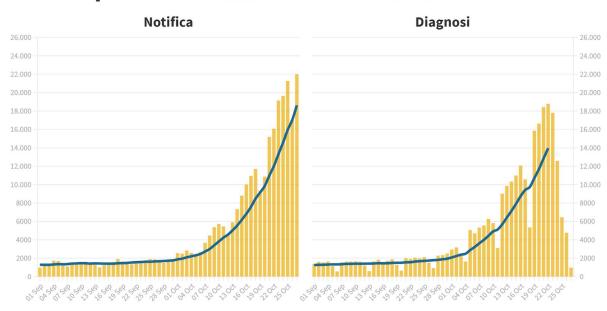
Se si guarda la curva epidemica per data di prelievo del tampone pubblicata dall'Istituto Superiore di Sanità si nota come il sabato e in particolar modo la domenica vi siano delle sensibili diminuzioni dei casi. Nel fine settimana infatti le autorità sanitarie effettuano meno tamponi.

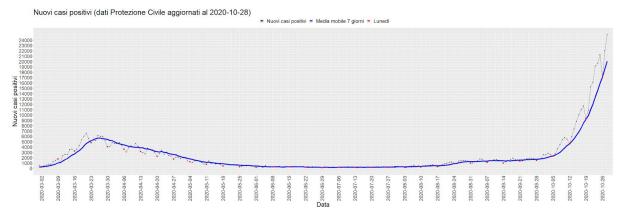
Si ha poi un <u>ritardo</u> tra il prelievo e la notifica di due/tre giorni i tamponi prelevati nel fine

Settimana	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica
19-ott	-20%	16%	40%	6%	19%	3%	8%
12-ott	-15%	28%	24%	20%	14%	9%	7%
05-ott	-12%	19%	37%	21%	21%	7%	-5%
28-set	-15%	10%	12%	38%	-2%	14%	-9%
21-set	-15%	3%	18%	9%	7%	-2%	-6%
14-set	-31%	22%	18%	9%	20%	-14%	-3%
07-set	-15%	24%	4%	12%	1%	-7%	-3%
31-ago	-27%	-2%	36%	5%	24%	-2%	-23%
24-ago	-21%	-8%	56%	3%	4%	-1%	-5%
17-ago	-33%	25%	60%	31%	13%	13%	13%
10-ago	-44%	59%	16%	10%	10%	10%	-24%
03-ago	-33%	19%	102%	4%	38%	-37%	33%
27-lug	-34%	20%	43%	33%	-1%	-22%	-19%
20-lug	-13%	-33%	119%	9%	-18%	9%	-7%
13-lug	-28%	-33%	42%	42%	0%	8%	-12%
06-lug	8%	-34%	41%	11%	29%	-32%	24%
29-giu	-28%	13%	28%	10%	11%	5%	-18%
22-giu	-1%	-49%	68%	56%	-14%	-31%	-1%
15-giu	-11%	-30%	56%	2%	-25%	4%	-15%
08-giu	42%	1%	-29%	88%	-57%	112%	-2%
01-giu	-50%	79%	1%	-45%	193%	-48%	-27%

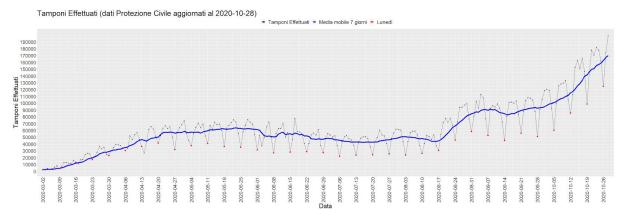
settimana vengono notificati il lunedì provocando il calo in questione.

Curve epidemiche: casi e media mobile

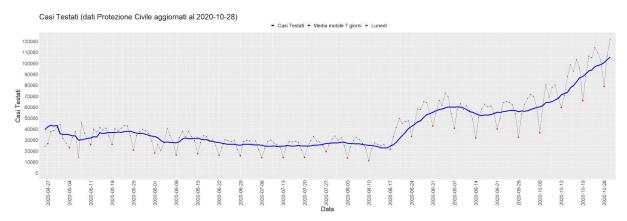




Nuovi casi positivi dal 1 Marzo 2020 al 28 Ottobre 2020. I puntini rossi rappresentano i Nuovi casi positivi comunicati il lunedì, relativi almeno al giorno precedente.



Tamponi Effettuati dal 2 Marzo 2020 al 28 Ottobre 2020. I puntini rossi rappresentano i Tamponi Effettuati comunicati il lunedì, relativi almeno al giorno precedente.



Casi Testati dal 26 Aprile 2020 al 28 Ottobre 2020. I puntini rossi rappresentano i Casi Testati comunicati il lunedì, relativi almeno al giorno precedente.

Considerando che i ritardi dipendono anche dalla Regione/PA in cui vengono fatti i tamponi si ha che l'andamento settimanale tende a cambiare nel tempo a seconda di qual è la zona del Paese più colpita in quel momento.

[LR]

19) I tamponi "effettuati" sono tutti analizzati o anche in corso d'analisi?

Non è disponibile una definizione chiara a livello nazionale di cosa voglia dire **tamponi effettuati**. La Protezione Civile (PC), che raccoglie i dati comunicati dalle Regioni/PA, riporta come <u>descrizione del campo Tamponi</u> solamente "*Totale tamponi*".

Non è chiaro quindi se **effettuati** voglia dire solamente **prelevati con analisi in corso** o anche **analizzati**. Il totale nazione, somma dei tamponi effettuati per ciascuna Regione/PA, potrebbe quindi essere un mix tra i due tipi, a seconda della definizione locale.

Il problema è noto da tempo: numerose sono le <u>domande poste nella cartella GitHub della Protezione Civile sull'argomento</u>, tra cui la <u>numero 525 dell'8 Aprile 2020</u> e la <u>numero 577 del 20 Aprile 2020</u>.

Per ricostruire la situazione, al meglio delle nostre capacità, abbiamo contattato tutte le Regionl/PA chiedendo se i tamponi fossero prelevati o analizzati. Ci hanno risposto in 17 su 21. Le regioni mancanti sono la Valle d'Aosta, la Campania, il Molise e la Sardegna.

Dalle risposte delle regioni emerge che quelle che comunicano i tamponi prelevati sono:

- Bolzano
- Emilia Romagna
- Piemonte
- Sicilia
- Veneto.

Quelle che invece comunicano gli **analizzati** sono:

- Abruzzo
- Basilicata
- Calabria
- Friuli Venezia Giulia
- Lazio
- Liguria
- Lombardia
- Marche
- Puglia
- Toscana
- Trento
- Umbria.

Sia la Sicilia sia il Piemonte hanno però specificato che il numero di tamponi prelevati e non ancora analizzato comunicato quotidianamente è minimo, anche se non hanno dato delle cifre.

Appena le regioni mancanti ci comunicheranno l'informazione richiesta, provvederemo ad aggiornare questa risposta.

Tamponi analizzati o prelevati?



[VN] e [LR]

20) Cosa vuol dire "debolmente positivi"?

In breve, *debolmente positivi* vuol dire <u>approssimativamente</u> con *bassa carica virale*: può significare che l'infezione c'è appena stata o che è finita da poco, ma anche che *il campione analizzato potrebbe non essere stato prelevato correttamente*.

Per stimare la carica virale, durante l'analisi di un tampone molecolare, in generale si osserva il valore **Ct** (dall'inglese *Cycle Threshold*, ciclo soglia). Come mai? È sempre una buona idea?

 Partiamo dall'analisi di un <u>tampone molecolare</u>, anche detto PCR. Di seguito una spiegazione del <u>National Human Genome Research Institute</u>, tradotta dall'inglese:

"Per amplificare un segmento di DNA utilizzando la PCR, il campione viene prima riscaldato in modo che il DNA si denaturi o si separi in due pezzi di DNA a filamento singolo. Successivamente, un enzima chiamato "Taq polimerasi" sintetizza - costruisce - due nuovi filamenti di DNA, utilizzando i filamenti originali come modelli. Questo processo si traduce nella duplicazione del DNA originale, con ciascuna delle nuove molecole contenente un vecchio e un nuovo filamento di DNA. Quindi ognuno di questi filamenti può essere utilizzato per creare due nuove copie, e così via, e così via. Il ciclo di denaturazione e sintesi di nuovo DNA viene ripetuto fino a 30 o 40 volte, portando a più di un miliardo di copie esatte del segmento di DNA originale."

Il campione di DNA (o RNA) viene quindi amplificato (copiato più volte) ripetendo una certa procedura, ciclicamente, un determinato numero di volte. Per quantificare l'RNA desiderato (quello del coronavirus, ad esempio) si aggiunge una sostanza fluorescente che reagisce alla sua presenza. Il numero di cicli necessario affinché la fluorescenza superi la soglia della baseline e sia quindi distinguibile è detto **Ct**.

• Il valore Ct viene in genere utilizzato come misura sostitutiva della carica virale (alcuni esempi sono Grove (1999), Philips et al (2009), Lindsay et al (2013)) perché è inversamente proporzionale alla carica virale in condizioni ottimali: più alto il numero di cicli necessario a identificare il virus nel campione, minore la quantità di virus presente nel campione prelevato; viceversa, più basso il numero di cicli necessario a identificare il virus nel campione, maggiore la quantità di virus presente nel campione prelevato. Altri elementi possono influenzare il valore Ct, tra cui la qualità del campione analizzato: "Osservare che un valore Ct prodotto da un campione è superiore a quello di un altro potrebbe essere utile a concludere che la quantità di DNA è minore nel primo campione, assumendo che tutti gli altri fattori come strumenti, reagenti e test siano uguali. Tuttavia, questo non è vero se strumenti, reagenti, primer e sonde o volumi diversi sono coinvolti nella produzione di due Ct. Pertanto, il confronto del valore assoluto dei Ct è significativo solo quando le

condizioni sono uguali nelle due analisi". (Fonte: Real-Time PCR: Understanding Ct, tradotto dall'inglese).

È per questo che al momento non esiste uno standard ufficiale per valutare la carica virale per il coronavirus: non c'è modo di normalizzare la quantità di materiale raccolto con il tampone.

Una persona debolmente positiva è quindi una persona nel cui campione è stato identificato il virus, ma con un valore Ct relativamente elevato e dunque, ammesso che la qualità del campione prelevato sia la migliore possibile, una bassa carica virale.

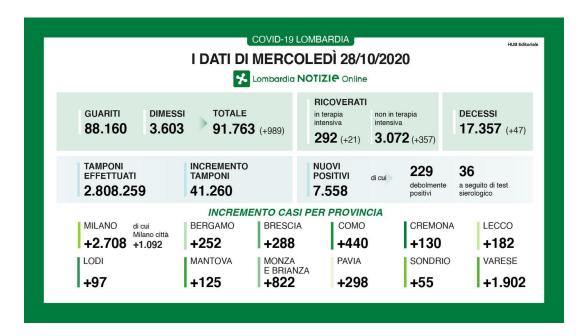
Come afferma l'<u>European Centre for Disease Prevention and Control</u>, tradotto dall'inglese: "La carica virale può, tuttavia, essere un indicatore potenzialmente utile per valutare la gravità e la prognosi della malattia: uno studio ha indicato che le cariche virali nei casi gravi erano fino a 60 volte superiori rispetto ai casi lievi [5]." Per quanto riguarda la mortalità, <u>Pujadas et al (2020)</u> osservano un legame tra alta carica virale e decesso del paziente sintomatico ospedalizzato (lo studio non riguarda pazienti asintomatici o non ospedalizzati).

Infine, sebbene dai tamponi debolmente positivi in media sia più difficile isolare il virus, indice che i soggetti possano essere meno contagiosi, non e' possibile indicare una chiara connessione tra i debolmente positivi e il grado di infettività. (Singanayagam et al (2020) pubblicato su Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control).

Il valore Ct scelto per identificare un debolmente positivo non è universalmente lo stesso.

In Italia

Solamente la Regione Lombardia nei <u>bollettini quotidiani</u> indica il numero di debolmente positivi, sebbene il numero di Ct utilizzato per definire un debolmente positivo non sia pubblicamente noto.



Da una comunicazione della Regione Lombardia al Comitato Tecnico Scientifico contenuta a pagina 209 del <u>verbale 97</u> del 30 luglio 2020, si evince che un tampone con Ct tra 30 e 39 venga considerato debolmente positivo.



Regione Lombardia, i casi ad oggi evidenziati son sempre di più con un esito debolmente positivo (che corrisponde ai casi che all'analisi di laboratorio manifestano una cycle threshold - Ct - tra 30-39). In figura si evidenzia il trend crescente dei casi debolmente positivi (in totale 14378 dall'inizio dell'epidemia) attualmente pari a circa il 40-50% dei casi giornalieri.

[VN]

Risorse utili

- > Repository GitHub Protezione Civile
- > Schede riepilogative regionali Protezione Civile
- > Sito Epicentro dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)
- > Dati della Sorveglianza integrata COVID-19 in Italia dell'Istituto Superiore di Sanità
- > Comunicazioni Regioni/PA

o Abruzzo o Sicilia o <u>Lazio</u> o <u>Toscana</u> o Basilicata o <u>Liguria</u> o PA Bolzano o <u>Lombardia</u> o PA Trento o Calabria o <u>Marche</u> o <u>Umbria</u> o <u>Campania</u> o Molise Valle d'Aosta o Emilia-Romagna o <u>Piemonte</u> Veneto o Friuli Venezia o Puglia Giulia o Sardegna

- Ministero della Salute: Covid-19 Situazione in Italia
- > Prevenzione e controllo delle infezioni (IPC): documenti internazionali di riferimento
- ➤ <u>Epidemiologia di base.</u> Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellström, T., & Aggazzotti, G. (1997). Editoriale Fernando Folini.
- Normativa Coronavirus Presidenza del Consiglio dei Ministri
- ➤ Glossario Istituto Superiore di Sanità

Hanno collaborato a questo documento

Vittorio Nicoletta [VN] Lorenzo Ruffino [LR]

Si ringraziano:
Federico Gueli [FG]
Domenico Somma
OpenCovid-mr