

NOTE INFORMATIVE SU SARS-CoV-2 E COVID-19

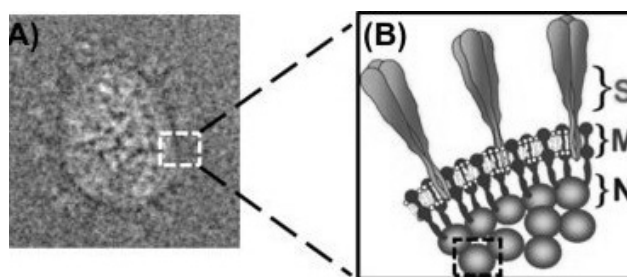
Terminologia

SARS-CoV-2: è un acronimo per **SevereAcuteRespiratorySyndrome-CoronaVirus-2** indica il virus che provoca la patologia (2019-nCoV è un sinonimo che si può trovare nelle prime pubblicazioni scientifiche)

COVID-19: è un acronimo per **CO**rona**V**irus**D**isease **2019** viene utilizzato per indicare la sindrome patologica associata all'infezione. È una zoonosi (secondo la definizione dell'ISS: malattie che si trasmettono dagli animali all'uomo)

Pandemia: secondo l'OMS definisce la comparsa di un nuovo agente patogeno che sia in grado di colpire la specie umana e che si diffonda per contagio in tutto il mondo.

Struttura del virus



Struttura schematica di SARS-CoV-2

Partendo dallo strato più esterno e procedendo verso l'interno del virus si notano diversi componenti; quelli di interesse più diretto per gli aspetti legati alla diagnostica di laboratorio risultano essere: **Proteina spike (S):** estroflessioni di circa 20 nm formate dalla proteina S (*spike*, punta, spuntone). Tre glicoproteine S compongono un trimero; i trimeri nel loro insieme formano strutture, somiglianti ad una corona (da cui il termine Coronavirus), che circondano il virione. Le differenze tra il nuovo virus ed il virus della SARS sembrano localizzate proprio in questa proteina *spike* che è quella che determina la specificità del virus verso le cellule epiteliali del tratto respiratorio rendendolo in grado di legare il recettore ACE2 espresso dalle cellule dei capillari dei polmoni e di altri organi **Proteina N:** la proteina SARS-CoV N è una fosfoproteina di 422 aminoacidi con PM di 46 kDa con circa il 20-30% di identità sequenziale con le proteine N di altri coronavirus. Forma dimeri che costituiscono la struttura di base del **nucleocapside** tramite la parte C-terminale. Racchiude il genoma virale in un ribonucleocapside elicoidale (RNP) e gioca un ruolo fondamentale nei processi di auto-assemblamento virale.

RNA virale: costituito da un singolo filamento di RNA a polarità positiva, di grande taglia (da 27 a 32 kb nei diversi coronavirus). Dà origine a 7 proteine virali ed è associata la proteina N che ne aumenta la stabilità

Altre componenti strutturali sono la **Proteina M:** proteina di membrana, attraversa il rivestimento (*envelope*: è il rivestimento del virus, costituito da una membrana che il virus "eredita" dalla cellula ospite dopo averla infettata) interagendo all'interno del virione con il complesso RNA-proteina; e la **Proteina E:** l'espressione di questa proteina aiuta la glicoproteina S (e quindi il virus) ad attaccarsi alla membrana della cellula bersaglio.

L'RNA genomico a polarità positiva viene inizialmente tradotto per produrre la polimerasi virale necessaria per la formazione dell'RNA a polarità negativa, utilizzato a sua volta come stampo per ogni singolo mRNA monocistronico. Le singole proteine virali e l'RNA genomico vengono successivamente assemblati nell'apparato del Golgi, quindi le particelle vengono trasportate alla superficie della cellula e rilasciate nell'ambiente extracellulare.

Tassonomia

Il coronavirus SARS-CoV-2 è un RNAvirus, i coronavirus possono essere classificati in 4 generi (α , β , γ e δ) e vengono rilevati in una vasta gamma di specie animali, inclusi gli esseri umani. Gli alfa-coronavirus umani e i beta-coronavirus sono virus respiratori comuni

che di solito causano lievi malattie delle vie respiratorie superiori, fanno eccezione altri due beta-coronavirus, **SARS** (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) e **MERS** (*Middle East Respiratory Syndrome*), che sono altamente patogeni nell'uomo. Sono entrambe zoonosi con un tasso di mortalità del 10 % e del 35% rispettivamente; il passaggio dall'animale all'uomo avviene per la MERS dal pipistrello con ospite intermedio il dromedario e per la SARS dal pipistrello con ospite intermedio lo zibetto; si sottolinea che tra gli animali selvatici è stato identificato un gran numero di coronavirus nei pipistrelli.

Evoluzione temporale e contenimento della diffusione

Nel dicembre 2019, è stato individuato un gruppo di pazienti affetti da polmonite atipica tutti associati ad un luogo, un *mercato all'ingrosso* di Wuhan in Cina dove esiste il commercio di animali selvatici vivi. In alcuni di questi pazienti è stato identificato un nuovo genere di coronavirus chiamato 2019-nCoV evidenziando che qui era avvenuto il cosiddetto "*spill-over*" (passaggio da una specie animale ad alta prevalenza ad un'altra specie "vergine", in questo caso l'uomo). Successivamente pazienti positivi al virus e con una storia di viaggi recenti a Wuhan sono stati identificati in altre regioni della Cina ed in altri paesi (molti di questi non avevano avuto nessun passaggio al mercato all'ingrosso confermando così il contagio da uomo a uomo). Da quel momento in poi il virus ha iniziato a diffondersi in tutto il mondo trasformando l'epidemia iniziale (con focolaio a Wuhan) in pandemia.

Quando è in atto una pandemia virale e non si hanno né un vaccino né un farmaco l'unica difesa è la **quarantena** (rimedio antico). Il contenimento della diffusione passa anche attraverso l'utilizzo delle indagini di laboratorio, nel particolare se si riesce ad identificare chi deve essere sottoposto a quarantena si riesce a diluire nel tempo il numero di contagi (e di conseguenza il numero di ospedalizzati ed il numero di pazienti da ricoverare in terapia intensiva) ed ancora, se siamo in grado di diagnosticare lo stato sierologico (soggetto immunizzato o non immunizzato) degli operatori sanitari possiamo ottimizzare le risorse umane, e se applicato alla popolazione si riesce a gestire in modo ottimale l'uscita dalle fasi di isolamento (*lock down*).

La situazione nella realtà Italiana

La pandemia da Coronavirus SARS-CoV-2 ha indubbiamente determinato, in Italia e nel resto del mondo, una situazione difficilmente immaginabile in termini di problematiche legate non solo alle strutture sanitarie (non preparate e predisposte per sostenerla) ma coinvolgendo in modo importante le normali attività economiche e di relazione sociale.

Il ruolo del laboratorio

Rimanendo all'ambito sanitario, con il passare delle settimane, oltre all'aspetto assolutamente prioritario della disponibilità di terapie intensive, il laboratorio ha assunto un ruolo fondamentale nella ricerca e nella diagnostica delle diverse implicazioni e complicazioni cliniche legate alla sindrome da SARS-CoV-2 (COVID-19). Il laboratorio, infatti, si è rivelato essenziale per la diagnosi (fondamentale per i pazienti, data la spesso rapidissima evoluzione delle problematiche cliniche, ma anche per la doverosa tutela del personale sanitario direttamente a contatto con i pazienti affetti), la diagnosi differenziale con altre patologie respiratorie, la valutazione del decorso e delle diverse fasi della malattia e dei comportamenti da attuare dopo il superamento della fase critica.

Come per altre diagnostiche, anche se meno complesse, legate alle patologie virali l'attività del laboratorio si orienta secondo due direttrici: la identificazione dell'agente infettante (**diagnosi diretta**, basata su indagini di biologia molecolare) e la verifica dello svilupparsi (per modi e tempi) della reazione dell'organismo alla presenza dello stesso agente infettante (**diagnosi indiretta**, basata su indagini di tipo sierologico)

La diagnostica virologica

La diagnosi diretta è eseguibile attraverso la rilevazione molecolare dell'agente patogeno (nel caso specifico attraverso tamponi naso-faringei) tramite la metodica (rt)RT-PCR (*real time - Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) per SARS-CoV-2 RNA (tale è attualmente il *gold-standard*). Gli organismi istituzionali in ambito nazionale (Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità) ed internazionale (WHO, ECDC, CDC) forniscono indicazioni e protocolli relativamente agli elementi caratterizzanti la diagnostica molecolare (tempistiche e modalità di campionatura, *primer*, *probe*, materiali, reagenti e metodi utilizzabili).

Una delle problematiche emerse in questa fase di emergenza, oltre alla necessità di competenze specifiche (presenti e/o da acquisire rapidamente) da parte dei laboratori coinvolti nel percorso diagnostico, è derivata dalla complessità tecnica di esecuzione su strumenti dedicati, a produttività non elevata e con TAT spesso poco compatibile con la necessità clinica di gestione dei pazienti affetti e del relativo personale addetto.

A questi aspetti (oltre a quelli connessi alla criticità della fase preanalitica e di campionamento) si sono sommati aspetti tipicamente analitici e di valutazione dei risultati: tipo di estrazione e trattamento del campione, scelta di idonee metodiche in funzione delle tipologie di *primer* impiegati, presenza di risultati Falsi Negativi e/o Falsi Positivi rispetto alle altre componenti della diagnostica (*imaging*, riscontro clinico).

Per ovviare ai TAT non ottimali del sistema molecolare di riferimento per le esigenze dell'emergenza, svariati produttori di diagnostici hanno sviluppato e messo in commercio soluzioni che puntano ad ottimizzare alcune fasi della PCR ottenendo tempi più rapidi di risposta pur mantenendo gli stessi principi tecnici (PCR) e cercando di mantenere le stesse prestazioni di qualità. Ulteriore alternativa è la disponibilità sul mercato di sistemi POCT (Rapid Diagnostic Test-RDT) che ricercano l'Ag basandosi su principi tecnici diversi (immunocromatografia) ma che spesso sono caratterizzate da prestazioni analitiche non ottimali, soprattutto in termini di accuratezza.

La diagnostica sierologica

Come accennato, il secondo aspetto della diagnostica di laboratorio va ad indagare la finestra temporale successiva alla fase di infezione primaria (sia essa con sintomi clinici evidenti o con scarsità o addirittura assenza delle sintomatologie cliniche caratterizzanti l'affezione). Parliamo della cosiddetta **diagnosi indiretta o sierologica** basata sulla ricerca nel plasma o siero degli anticorpi anti SARS-CoV-2 (di tipo IgM, IgA e IgG) prodotti dal sistema immune dell'organismo in risposta all'ingresso dell'agente infettante e, nello specifico caso di SARS-CoV-2, rivolti verso proteine specifiche del nucleocapside o degli antigeni *spike* (S1 ed S2) virali. Queste ultime sono le proteine utilizzate dal virus per legarsi a specifici recettori (al momento identificati nel recettore ACE-2 presente in diversi tessuti del nostro organismo) consentendo al virus l'ingresso nelle cellule e la replica del proprio RNA con le conseguenti manifestazioni cliniche e diffusione della viremia e conferendo, pur senza disponibilità attuale di prove conclamate, a questa specifica tipologia di anticorpi un potenziale potere neutralizzante nei confronti del virus.

Questo aspetto non appare trascurabile sia rispetto al loro ruolo protettivo, sia relativamente alle frenetiche ricerche in atto per la messa a punto di un vaccino specifico e, speriamo, efficace. Ad oggi non sono del tutto chiariti e noti le entità ed i tempi della risposta anticorpale che può essere del tutto individuale nei diversi soggetti venuti a contatto con il virus.

Si può ipotizzare che i livelli di sintesi anticorpale risultino adeguati dopo 10 - 15 giorni dalla esposizione all'agente virale, sia in presenza che in assenza delle sintomatologie caratterizzanti. Come, per ovvii motivi di intervallo temporale rispetto alla comparsa del virus nella specie umana, non siamo in grado di conoscere chiaramente la permanenza in circolo delle IgG e, soprattutto, il grado e la durata della protezione fornita all'organismo rispetto a ipotetiche potenziali reinfezioni.

Il ruolo dei professionisti di laboratorio

Aspetto prioritario, e rispetto al quale, la professionalità degli operatori di laboratorio assume un ruolo fondamentale è la valutazione e/o convalida delle prestazioni analitiche delle metodiche utilizzate per le ricerche anticorpali.

Attualmente più produttori di diagnostici (soprattutto quelli con pregresse esperienze e competenze nel campo delle diagnostiche immunochimiche) hanno sviluppato, a volte con rapidità ritenute impensabili in tempi normali, metodi immunometrici adattabili a strumentazioni già presenti in molti laboratori che utilizzano queste tecnologie. Si sono quindi rese disponibili metodiche con traccianti enzimatici (ELISA in micropiastra) e chemiluminescenti (su strumenti in automazione totale) spesso in grado di fornire una valutazione non solo di presenza / assenza delle diverse classi di immunoglobuline ma di fornirne una quantificazione, pur in assenza di standardizzazioni di riferimento, tarandosi contro calibrazioni basate su preparazioni proprie.

I metodi quantitativi (ELISA, CLIA) presentano, in genere, un'elevata affidabilità (accuratezza e precisione; sensibilità e specificità >90%) e la possibilità di quantificare la siero conversione (elemento importante per le valutazioni cliniche ed epidemiologiche) e per la loro adattabilità a soluzioni in automazione totale già ben rappresentate nelle attuali dotazioni dei laboratori. Anche la produttività delle soluzioni strumentali appare in linea con le abituali prestazioni dei laboratori per queste tipologie di diagnostica.

Chiaramente se l'approccio si sposta su indagini di popolazione (e in questa direzione alcune ipotesi di lavoro si stanno orientando, soprattutto con approcci riservati a comunità locali o a strutture produttive) la attuale organizzazione della rete di laboratori presenti sul territorio nazionale non appare in grado di far fronte, in tempi rapidi, alla mole di lavoro conseguente. Anche in questo caso i produttori di diagnostici (consolidati o a volte

improvvisati) si stanno orientando su soluzioni impieganti tecnologie basate sulla immuno-cromatografia (le cosiddette “card”) per altro ben note ed utilizzate anche nei laboratori per altre soluzioni analitiche. Il vantaggio indubbio è la comodità / praticità di utilizzo; conseguentemente la disponibilità di test di questo genere è in continuo aumento: basta considerare il numero di risposte pervenute alla protezione civile (oltre 70 proposte analitiche diverse) a fronte della richiesta di fornitura per un protocollo di valutazione epidemiologica preliminare su un campione di popolazione nelle diverse regioni italiane.

Il rovescio della medaglia di queste soluzioni “facili” evidenzia la impossibilità di avere solide documentazioni di qualità e di efficacia clinica dei risultati ottenibili con queste metodologie: al momento sembra ragionevole sostenere che questi test RDT abbiano prestazioni, a volte anche considerevolmente, inferiori ai test tradizionali di laboratorio sia in termini di sensibilità che di specificità. La possibilità di facile disponibilità e diffusione di questi approcci, soprattutto in mani non qualificate e controllabili, potrebbe generare false negatività e/o positività nella popolazione indagata inducendo a comportamenti incauti e suscettibili di ulteriori successive diffusioni del virus stesso. Anche, e soprattutto, relativamente a questi aspetti le competenze di laboratorio devono emergere (pur in un contesto di corretto confronto tecnico) nel suggerire e guidare le scelte che dovranno essere assunte dalle strutture istituzionali.

INTRODUZIONE ALLE SCHEDE TECNICHE

L'idea di affrontare la problematica dei metodi per la determinazione degli anticorpi circolanti anti-SARS-CoV-2 ha cominciato a farsi strada fin dalla comparsa sul mercato italiano dei primi kit commerciali eseguibili su immunoanalizzatori automatici e si è consolidata nel corso del mese di aprile, quando altri metodi sono stati resi disponibili e hanno cominciato a essere distribuiti e utilizzati nel nostro paese. Oltre a seguire con attenzione le potenzialità applicative e le prestazioni cliniche che andavano emergendo (e tuttora continuano a emergere), il nostro interesse, come professionisti dediti ai metodi di *ligand assay* e al loro utilizzo in Medicina di laboratorio, era volto in particolare a comprendere le caratteristiche di questo tipo di metodi, la loro "architettura" interna, tipica dei saggi immunometrici, e a cercare di approfondire quegli aspetti che potessero risultare utili per orientarne l'impiego in campo diagnostico ed epidemiologico. Fin da subito ci è stato chiaro che la nostra attenzione si sarebbe rivolta a quei metodi immunometrici che sono in grado di fornire una **risposta analitica** (anche se non sempre una misura...) di tipo quantitativo, escludendo quindi dalla nostra analisi i metodi rapidi immunocromatografici, la cui risposta ricade in un ambito di tipo qualitativo. Abbiamo quindi preso in esame i metodi immunometrici che possono essere eseguiti su immunoanalizzatori automatici, caratterizzati nel loro insieme da un segnale di tipo chemiluminescente, e i metodi ELISA, eseguibili manualmente o su piattaforme strumentali dedicate all'esecuzione di metodi immunoenzimatici in micropiastra. Per condurre la nostra indagine e redigere le schede descrittive dei singoli metodi ci siamo avvalsi di quanto riportato nelle istruzioni per l'uso (IFU) dei metodi stessi e successivamente, in fase di revisione, della collaborazione dei referenti delle diverse Aziende, che ringraziamo per la disponibilità dimostrata. Con la preparazione delle schede comparative dei metodi ci siamo proposti di offrire un agile strumento di consultazione a tutti coloro che si accingono a utilizzare queste tecniche per valutare la risposta anticorpale al SARS-CoV-2 e intendono avvalersi dei risultati di tali indagini nell'ambito dell'attività diagnostico-clinica e/o per studi di sieroprevalenza da effettuare sulla popolazione generale o in sottopopolazioni caratterizzate da un elevato rischio infettivo, quale ad esempio il personale sanitario. In queste schede sono riassunte le caratteristiche da noi ritenute più significative ai fini di una caratterizzazione e comparazione dei metodi. Per realizzare ciò è stato necessario, per alcune voci presenti in tabella, procedere a una sorta di "armonizzazione" delle specifiche riportate nelle IFU, ovviamente sempre nel pieno rispetto di quanto in esse contenuto, definendo dei criteri oggettivi e condivisi atti a descrivere i metodi e a interpretare in modo omogeneo le informazioni. Al termine del lavoro, e in base all'esame complessivo delle schede, ci pare che emergano alcuni aspetti che riteniamo valga la pena di sottolineare.

Innanzitutto appare evidente la rapidità e anche la determinazione con cui le Aziende produttrici di IVD si sono attivate per mettere a punto, produrre e immettere sul mercato i metodi immunometrici necessari alla determinazione degli anticorpi circolanti anti-SARS-CoV-2. Questa risposta all'improvvisa e drammatica situazione venutasi a creare con il diffondersi della pandemia ha visto coinvolte e impegnate le Aziende assai diverse, sia come collocazione geografica, sia come dimensioni e caratteristiche produttive, all'insegna, contemporaneamente, del *global* e del *local*. Si va, infatti, dalle multinazionali operanti *worldwide*, alla piccola-media impresa nata come *spin off* universitario e passata successivamente per lo stadio di start-up innovativa. Questo fatto (e il numero delle proposte già presenti sul mercato, a cui ben presto altre seguiranno) testimonia della vitalità e capacità del settore che ci si augura possa conservarsi tale, nonostante la difficile congiuntura. Un aspetto sicuramente rilevante è la notevole eterogeneità degli approcci seguiti per la messa a punto dei metodi, sia per quanto riguarda l'architettura dei sistemi analitici, sia in particolare per le scelte effettuate relativamente alle caratteristiche degli anticorpi oggetto di misura.

Riguardo a quest'ultimo aspetto, differenti sono le classi anticorpali (isotipi) prese in considerazione (IgG, IgM, IgA) e differenti sono gli approcci seguiti: determinazione mirata a rilevare un unico isotipo, piuttosto che due (IgM+IgA) o tutti contemporaneamente.

Anche le scelte operate riguardo alla specificità idiotipica risultano differenti. Infatti, a seconda del metodo, sono stati utilizzati come antigeni di cattura le proteine ricombinanti di SARS-CoV-2: il nucleocapside (proteina N) e la proteina spike (proteina S) con i suoi due domini funzionali transmembrana S1 e S2, rispettivamente N- e C-terminale. Come si potrà vedere dalle tabelle, anche in questo caso i formati scelti sono molteplici e risultano finalizzati a mettere in evidenza gli anticorpi diretti contro un solo determinante antigenico o contro più determinanti contemporaneamente. Nel caso di un metodo è stata anche fatta la scelta di utilizzare (previa inattivazione) l'antigene nativo, per far sì che le proteine virali, mantenendo la loro conformazione naturale, fossero in grado di garantire un riconoscimento anticorpale più accurato.

Resta tuttora aperta la questione relativa alla possibilità di misurare gli anticorpi realmente neutralizzanti e di quale metodo sia potenzialmente più indicato a tale scopo. Ipoteticamente i metodi che utilizzano come antigene di cattura la proteina S potrebbero essere candidati a questo ruolo, considerato che il legame tra il dominio S1 e l'enzima di conversione dell'Angiotensina 2 (ACE2), espresso dalla cellula ospite, è responsabile dell'ingresso del SARS-CoV-2 all'interno della cellula, ma alcuni studi hanno messo in luce che esiste concordanza di risultati con il *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT) anche nel caso di metodi che determinano gli anticorpi diretti contro la proteina N. Per confermare (o smentire) tali ipotesi saranno indubbiamente necessari ulteriori e approfonditi studi su casistiche più ampie di quelle attuali e la concordanza con il PRNT, considerato come metodo *gold standard*, potrà utilmente entrare a far parte delle informazioni contenute nelle IFU dei metodi.

Altro aspetto assai importante che emergerà dalla lettura delle schede è quello relativo al tipo di risultato ottenibile. In sintesi, si può dire che tre sono le modalità utilizzate per l'espressione dei risultati: qualitativa, semiquantitativa, quantitativa. Quali che siano le scelte adottate, tutti i metodi fanno riferimento a sistemi che effettuano la misura di un segnale (es.

RLU, DO), producendo una risposta analitica che, a seconda dei sistemi, compare o meno a livello del report strumentale. La risposta analitica è poi tradotta in risultato mediante differenti sistemi di calibrazione e calcolo, nella maggior parte dei casi avvalendosi di un indice che, secondo i metodi, può assumere denominazioni diverse. Anche in questo caso l'indice può comparire sul report strumentale ed essere utilizzato per l'espressione dei risultati (→ risultato semiquantitativo), o non comparire del tutto, limitando il risultato alle semplici espressioni "reattivo", "non reattivo" (o "dubbio"), esprimendo quindi un risultato di tipo qualitativo. In entrambi i casi l'espressione dei risultati passa attraverso il confronto del valore ottenuto con un valore di *cut-off* opportunamente scelto sulla base di una casistica di riferimento.

Alcuni metodi utilizzano, per la curva di calibrazione e per il calcolo dei risultati, delle proprie preparazioni anticorpali specifiche a titolo noto, esprimendone la concentrazione in unità arbitrarie (AU/mL) e considerandole a tutti gli effetti equivalenti a uno standard di riferimento. Questo approccio può essere considerato in grado di fornire un risultato di tipo quantitativo, anche se la strada per una misura quantitativa di tale tipo di analiti è sicuramente lunga e complessa e passerà in primo luogo per l'individuazione di materiali di riferimento univocamente definiti e riconosciuti.

Da quanto detto emerge che è senz'altro necessario intraprendere, là dove possibile, un percorso di armonizzazione dei metodi, finalizzato a una migliore confrontabilità dei risultati. Sarebbe però ingiusto, allo stato attuale delle cose, elevare critiche in questo senso alle Aziende produttrici, considerate le tempistiche assai ristrette che hanno avuto a disposizione per la messa a punto di tali tecniche di analisi. Sarà però utile definire una linea condivisa per un ulteriore sviluppo e miglioramento di questi metodi.

In un'ottica di armonizzazione sarà importante tenere anche conto degli aspetti preanalitici relativi al tipo di campione utilizzabile, al suo trattamento e alle modalità di conservazione. Molto disparate sono infatti le informazioni presenti nelle IFU al riguardo. Aspetto assai rilevante, per un percorso di armonizzazione e confrontabilità dei metodi, è quello relativo alla disponibilità di materiali di controllo. Infatti, non tutti i produttori sono in grado di fornire dei campioni da utilizzare per il controllo di qualità interno. Tantomeno, al momento, non è disponibile un programma di Verifica Esterna di Qualità, anche se ci risulta che qualcosa in questo senso sia allo studio in ambito regionale e/o nazionale. Entrambe gli aspetti sono comunque ineludibili se si vuole garantire un elevato standard di affidabilità dei metodi.

Per quanto concerne la specificità analitica, sarà necessario definire a quali reazioni crociate occorre porre maggiore attenzione (es. gli anticorpi circolanti diretti verso altri ceppi di coronavirus), in quanto le informazioni contenute nelle IFU sono molto disparate e non sempre esaurienti. Un'ultima considerazione deve essere riservata alla sensibilità diagnostica, da intendersi come concordanza percentuale di positività (PPA) rispetto alla ricerca virale diretta eseguita su tampone rinofaringeo con RT-PCR. Anche in questo caso le modalità con cui sono stati ottenuti i dati riportati nelle IFU risultano molto differenziate e difficilmente confrontabili fra loro. In particolare, è necessario definire le tempistiche con le quali deve essere eseguita la ricerca degli anticorpi e anche a partire da quale momento. A quest'ultimo riguardo, si può infatti osservare che sono stati adottati criteri differenti: insorgenza dei sintomi, positività del tampone, diagnosi di malattia. In taluni casi il dato è assente. Anche la numerosità delle casistiche è un aspetto da tenere in considerazione, poiché talvolta risulta inadeguata allo scopo.

Da questa serie di considerazioni che, com'era logico aspettarsi, mettono in luce un elevato livello di eterogeneità metodologica, nasce la necessità di approfondire la conoscenza dei metodi mediante valutazioni ben strutturate e studi di comparazione su casistiche corredate di dati clinici.

Inoltre, sempre considerando la giovane vita dei metodi presi in esame, non c'è da sorprendersi se in questa fase le informazioni e i dati contenuti nelle IFU sono sottoposti ad aggiornamenti ravvicinati. Le schede qui raccolte fotografano la situazione al 30 giugno 2020, in base alle IFU pervenute entro quella data. Sarà nostra cura (naturalmente con la collaborazione delle Aziende coinvolte) mantenere aggiornate le tabelle e inserire le schede relative ai nuovi metodi che si renderanno disponibili prossimamente.

Con l'auspicio di essere riusciti nell'intento di offrire un valido strumento di consultazione e informazione a tutti gli Amici e Colleghi che si propongono di utilizzare i metodi immunometrici per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2, auguriamo a tutti una buona lettura e buon lavoro!

Il Consiglio Direttivo di ELAS-Italia
giugno 2020

SARS-CoV-2: diagnostica sierologica

DISPONIBILITÀ DI MERCATO (vengono indicati i prodotti dotati di marchio CE)^a

Produttore	Distributore	Prodotto	Isotipo anticorpale	Tecnica	Strumentazione necessaria
Abbott Diagnostics	Abbott S.r.l. Divisione Diagnostici www.abbottitalia.com	SARS-CoV-2 IgG o CoV-2 IgG	IgG	Immunometrica a due fasi a cattura di particelle (CMIA)	Piattaforme analitiche Architect i e/o Alinity
Aesku Diagnostics GmbH	Aesku Italia S.r.l. www.aesku.com	SARS-CoV-2 NP IgG	IgG	ELISA su micropiastra	Strumentazione per micropiastre
		SARS-CoV-2 NP IgA	IgA		
Beckman Coulter	Beckman Coulter S.r.l. www.beckmancoulter.com	ACCESS SARS-CoV-2 IgG	IgG	Immunometrica a due fasi (CLIA)	Piattaforme analitiche ACCESS e UniCel DxI
Bio-Rad Laboratories S.r.l.	Bio-Rad Laboratories S.r.l. www.bio-rad.com	Platelia SARS-CoV-2 Total Ab	Ig totali (IgG + IgM + IgA)	ELISA su micropiastra	Strumentazione per micropiastre
DIA.PRO Diagnostic Bioprobes Srl	Alifax S.r.l. www.alifax.com	COVID-19 IgG	IgG	ELISA su micropiastra	Strumentazione per micropiastre
		COVID-19 IgM	IgM		
		COVID-19 IgA	IgA		
		COVID-19 IgG Confirmation	IgG		
DIASorin S.p.A	DIASorin S.p.A www.diasorin.it	LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG	IgG	Immunometrica indiretta (CLIA)	Piattaforma analitica LIAISON® XL
		LIAISON® SARS-CoV-2 IgM	IgM		
DIESSE Diagnostica senese S.p.A	DIESSE Diagnostica senese S.p.A www.diesse.it	ENZY-WELL SARS- CoV2-IgG	IgG	ELISA su micropiastra	Strumentazione per micropiastre
		ENZY-WELL SARS- CoV2-IgM	IgM		
		ENZY-WELL SARS- CoV2-IgA	IgA		
EUROIMMUN AG	EUROIMMUN ITALIA S.r.l. www.euroimmun.it	Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)	IgG	ELISA su micropiastra	Strumentazione per micropiastre
		Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgA)	IgA		
IN3 diagnostic	IN3 diagnostic www.in3diagnostic.com	ERADIKIT™ COVID19 IgG	IgG	ELISA indiretto su micropiastra	Strumentazione per micropiastre
Novatec Immundiagnostica GmbH	Tecan Italia S.r.l. www.tecan.com/ibl	COVID-19 (SARS- CoV-2) IgG ELISA	IgG	ELISA su micropiastra	Strumentazione per micropiastre
		COVID-19 (SARS- CoV-2) IgM ELISA	IgM		
		COVID-19 (SARS- CoV-2) IgA ELISA	IgA		

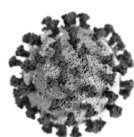
DISPONIBILITÀ DI MERCATO (vengono indicati i prodotti dotati di marchio CE)^a

Produttore	Distributore	Prodotto	Isotipo anticorpale	Tecnica	Strumentazione necessaria
Ortho-Clinical Diagnostics	Ortho-Clinical Diagnostics Italy S.r.l. www.orthoclinicaldiagnostics.com	VITROS Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack	Ig totali (IgG + IgM + IgA)	Immunometrica a due fasi (Chemiluminescenza potenziata)	Piattaforme analitiche VITROS ECi/ECiQ/360 Immunodiagnostic System; VITROS 5600/XT 7600 Integrated Systems
		VITROS Anti-SARS-CoV-2 IgG Reagent Pack	IgG		
Roche Diagnostics GmbH	Roche Diagnostics S.p.A. www.roche.com	Elecsys Anti-SARS-CoV-2	Ig totali (IgG + IgM + IgA)	Immunometrica sandwich (ECLIA)	Piattaforme per immunodosaggi cobas®
SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.	Pantec S.r.l. www.pantec.it	iFlash-SARS-CoV-2 IgG	IgG	Immunometrica indiretta a due fasi (CLIA)	Strumentazione YHLO iFlash
		iFlash-SARS-CoV-2 IgM	IgM		
Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	Siemens Healthcare S.r.l. www.siemens.com	SARS-CoV-2 Total Antibody (COV2T)	Ig totali (IgG + IgM + IgA)	Immunometrica sandwich (CLIA)	Piattaforme analitiche ADVIA Centaur / Atellica IM
			Ig totali (IgG + IgM + IgA)	Immunometrica sandwich con tecnologia LOCI	Piattaforme analitiche DIMENSION Vista / EXL
		SARS-CoV-2 IgG (COV2G)	IgG	Immunometrica sandwich (CLIA)	Piattaforme analitiche ADVIA Centaur / Atellica IM
Snibe Diagnostics	Medical Systems S.p.A. www.medicalsystems.it	MAGLUMI™ 2019-nCoV IgG (CLIA)	IgG	Immunometrica indiretta (CLIA - ABEI)	Piattaforma analitica Serie MAGLUMI™
		MAGLUMI™ 2019-nCoV IgG (CLIA)	IgM	Immunometrica con Ab a cattura (CLIA - ABEI)	
SUNLANT BIOENGINEERING	B.S.N. srl www.bsn-srl.it	Detection Kit for Novel Coronavirus (2019-nCoV) IgM and Total Antibody	Ig totali e IgM (determinazione simultanea e separata)	CLIA su microarray	Strumentazione SUNLANT SLXP-002 / SLXP-001b
Vircell S.L.	Alifax S.r.l. www.alifax.com	COVID-19 VIRCLIA® IgG MONOTEST	IgG	Immunometrica indiretta (CLIA)	Strumentazione VirClia® LOTUS
		COVID-19 VIRCLIA® IgM+IgA MONOTEST	IgM + IgA		

^aVengono riportati i prodotti segnalati dai relativi produttori/distributori alla segreteria di ELAS Italia per l'inserimento nel sito: www.elasitalia.it alla data di stampa del presente numero.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Per i riferimenti bibliografici, in continua evoluzione, e gli aggiornamenti relativi ai prodotti disponibili successivi alla stampa del presente volume rimandiamo i lettori alla consultazione del sito www.elasitalia.it nella parte relativa a:



SARS-CoV-2
diagnostica sierologica
SCHEDE TECNICHE