

Test antigenici rapidi nel setting della Medicina Generale

Beatrice Gava¹, Marco Franzon², Maurizio Cancian³, Fabiola Talato⁴

¹ Medico di Medicina Generale in Formazione, Veneto; ² Laureato in biotecnologie, Trieste; ³ Medico di Medicina Generale, SIMG Veneto;

⁴ Medico di Medicina Generale, coordinatrice Medicina di Gruppo Integrata "Guizza", Padova

Riassunto

Fin dall'inizio della pandemia da COVID-19 la sfida cruciale è stata l'identificazione precoce, e il conseguente isolamento, dei casi positivi. A seguito dell'aumento dei casi, a partire da ottobre 2020 la Medicina Generale è stata coinvolta nell'esecuzione dei test antigenici rapidi. L'analisi espone i risultati di uno studio retrospettivo svolto su 995 test rapidi effettuati in una Medicina di Gruppo Integrata di Padova. Tale campione è stato suddiviso in 3 coorti sulla base del motivo di esecuzione del test e, in caso di contatto stretto con caso positivo, sono stati valutati i giorni trascorsi dall'ultimo contatto. Dall'analisi effettuata emergono maggiori tassi di positività tra le persone con sintomi e tra i contatti conviventi di soggetti positivi. Fondamentali sono quindi l'identificazione e l'isolamento precoce dei nuovi casi di COVID-19 in particolare all'interno del nucleo familiare. Questo risulta favorito dal rapporto fiduciario tra il medico di medicina generale, che spesso risulta essere il medesimo per i vari componenti della famiglia, e i propri assistiti, e in particolare è facilitato nel setting della Medicina di Gruppo Integrata in cui il lavoro di équipe permette di ottimizzare le tempistiche organizzative.

Introduzione

Il COVID-19 (*Corona Virus Disease*) è una malattia infettiva causata da un virus a singolo filamento di RNA a polarità positiva che prende il nome di SARS-CoV-2. È stato identificato per la prima volta in Cina a seguito di un focolaio di polmoniti di origine sconosciuta registrate nella città di Whuan, a partire dalla fine di dicembre 2019. Da allora il virus si è diffuso in tutto il mondo in maniera capillare, infettando quasi 250 milioni di persone e causando più di 5 milioni di vittime (7 novembre 2021) ¹. I sintomi principali che si presentano nelle persone affette da COVID-19 sono tosse, febbre, mal di gola, mialgia, astenia, cefalea, diarrea, ageusia, anosmia e dispnea ²; dalla letteratura emerge, inoltre, che fino al 30% delle persone con infezione da SARS-CoV-2 permangono

asintomatiche fino alla negativizzazione del tampone molecolare ^{3,4}.

Numerosi studi hanno confermato che persone asintomatiche o presintomatiche (positive al SARS-CoV-2 che non presentano ancora sintomi ma li svilupperanno se seguiti nel tempo) possono essere veicolo dell'infezione ^{5,6}, che avviene attraverso *droplets* (espulse con tosse o starnuti) o contatto diretto ¹.

Fin dall'inizio della diffusione della malattia è emersa quindi la necessità di identificare precocemente i casi di COVID-19, al fine di isolarli e consentire il contenimento del contagio ^{7,8}. Il gold standard per la diagnosi è il tampone molecolare (RT-PCR), ma grande attenzione è stata posta sullo studio e sullo sviluppo di test antigenici che, a confronto, portano a una risposta più rapida ed economica, sia per il paziente che

per il sistema sanitario ⁹⁻¹³. Con l'Accordo Collettivo Nazionale del 27 ottobre 2020 è stato disposto il coinvolgimento dei medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PdL) per l'esecuzione dei tamponi antigenici rapidi presso studi medici o strutture idonee in collaborazione con le autorità sanitarie e civili locali ¹⁴. Questo studio si pone come obiettivo primario quello di confrontare i tassi di positività ai test antigenici rapidi di I generazione, nel setting di una Medicina di Gruppo Integrata (MGI) di Padova, nel Veneto, tra pazienti sintomatici lievi e contatti di caso. Questi ultimi sono stati ulteriormente divisi differenziando i contatti di caso non conviventi dai contatti conviventi, poiché la letteratura pone una grande attenzione sui contagi all'interno dell'ambiente familiare ¹⁵⁻¹⁷.

How to cite this article: Gava B, Franzon M, Cancian M, et al. Test antigenici rapidi nel setting della Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(5):11-14.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Secondariamente lo studio si propone di analizzare le tempistiche del contatto stretto con soggetto COVID-19 positivo (COVID-19+) nei non conviventi, con lo scopo di valutare l'andamento delle positività ai tamponi antigenici rapidi nella casistica considerata.

Materiali e metodi

È stato eseguito uno studio retrospettivo sul totale dei test antigenici rapidi effettuati da fine ottobre a fine dicembre 2020 nella MGI "Guizza" di Padova, composta da 8 MMG, per un totale di circa 12400 assistiti.

L'accesso degli utenti avveniva unicamente previo appuntamento, che veniva fissato telefonicamente dalle assistenti di studio su indicazione medica. I test rapidi venivano eseguiti quotidianamente all'interno di una tenda, montata appositamente all'esterno della MGI, nello spazio normalmente adibito a parcheggio. Dopo l'esecuzione del tampone nasofaringeo, gli assistiti erano invitati a tornare nelle loro abitazioni senza attendere l'esito del test, che veniva loro comunicato entro 2 ore tramite telefonata¹⁸. Il personale medico e infermieristico presente, prima dell'esecuzione del tampone nasofaringeo, si occupava di raccogliere informazioni quali età, recapito telefonico e motivo di esecuzione del test.

Sono stati utilizzati test antigenici rapidi di I generazione di diverse case produttrici (Abbott, Roche e altre) ma tutti, valutate le rispettive schede tecniche, conformi ai requisiti minimi di performance stabiliti

dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), cioè sensibilità $\geq 80\%$ e specificità $\geq 97\%$ se comparati al gold standard RT-PCR19.

Sono stati esclusi dal campione dello studio i test effettuati per contatto indiretto e per rientro dall'estero per l'esigua numerosità di casi. Tale campione è stato quindi suddiviso in 3 coorti sulla base del motivo di esecuzione del test: 1) sintomatici; 2) contatti conviventi di COVID-19+; 3) contatti stretti di COVID-19+ non conviventi. Nel caso in cui l'assistito rientrasse nel gruppo 3 sono stati registrati i giorni trascorsi dall'ultimo contatto con la persona positiva e conseguentemente la coorte 3 è stata suddivisa in ulteriori 4 sottogruppi (0-3 giorni, 4-6 giorni, 7-9 giorni, 10-15 giorni dal contatto). Il campione è stato valutato con analisi di statistica descrittiva e inferenziale tramite il software GraphPad Prism⁷. I tassi di positività delle coorti e dei sottogruppi sono stati confrontati con il test esatto di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

Risultati

In totale, 995 test rapidi effettuati rispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione e sono quindi andati a formare il campione dello studio. Il 57,6% è stato eseguito su pazienti di genere femminile, mentre il 42,4% su pazienti di genere maschile; la media dell'età è risultata essere 46,4 anni nelle donne (SD 17,9) e 46,45 negli uomini (SD 18,5). 140 test

rapidi sono risultati positivi, mentre 855 negativi (tasso di positività del 14,1%; 95% IC: 12,0-16,4%). Dei 140 test antigenici risultati positivi, 125 sono stati confermati positivi dal tampone molecolare (RT-PCR), mentre 15 sono risultati negativi alla suddetta metodica (valore predittivo positivo 89,2%; 95% IC: 83,0-93,5%). Suddividendo il campione nelle tre coorti di studio, la numerosità della coorte 1 (sintomatici) era pari a 279, di cui 63 sono risultati positivi al test rapido (22,6%; 95% IC: 18,1-27,9%). La numerosità della coorte 2 (contatti conviventi) era 121, di cui 32 positivi (26,4%; 95% IC: 19,4-35,0%) mentre la numerosità della coorte 3 (contatti stretti di COVID-19+ non conviventi) era 595, di cui 45 positivi (7,6%; 95% IC: 5,7-10,0%). Confrontando i tassi di positività delle tre coorti emerge quindi una differenza statisticamente significativa tra la coorte 1 e la coorte 3 (95% IC: 0,18-0,43; $p < 0,0001$) e tra la coorte 2 e la coorte 3 (95% IC: 2,54-7,48; $p < 0,0001$), ma non tra la coorte 1 e la coorte 2 (95% IC: 0,73-2,06; $p = 0,44$).

Considerando i sottogruppi della coorte dei contatti stretti di COVID-19+ non conviventi, la numerosità del sottogruppo 1 (0-3 giorni dall'ultimo contatto con caso positivo) era pari a 68, di cui 7 positivi (10,3%, 95% IC: 4,9-20,1%); quella del sottogruppo 2 (4-6 giorni) era 142 di cui 12 positivi (8,5% 95% IC: 4,8-14,4%). Il sottogruppo 3 era pari a 120 di cui 7 positivi (5,8% 95% IC: 2,7-11,8%); infine la numerosità del sottogruppo 4 (10-15 giorni) era 265 di cui 19 positivi (7,2% 95% IC: 4,6-11,0%). Confrontando i tassi di positività dei 4 sottogruppi, non sono emerse differenze statisticamente significative ($p = 0,69$).

Discussione

Durante la seconda ondata della pandemia di COVID-19 (ottobre-dicembre 2020) l'utilizzo dei test antigenici rapidi da parte degli MMG in Veneto, è stato uno strumento utile all'identificazione di sospetti clinici di infezione da SARS-CoV-2 oltre che di contatti di COVID-19+, nell'ambito dei protocolli di *contact tracing*.

TABELLA I.

Caratteristiche di coorti e sottogruppi considerati.

Coorte	Numerosità	Tasso positività (95% IC)
Totale nel campione analizzato	995	14,1% (12,0-16,4%)
1. Sintomatici	279	22,6% (18,1-27,9%)
2. Contatti conviventi di COVID-19+	121	26,4% (19,4-35,0%)
3. Contatti stretti di COVID-19+ non conviventi	595	7,6% (5,7-10,0%)
Sottogruppo		
1. 0-3 giorni dal contatto stretto	68	10,3% (4,9-20,1%)
2. 4-6 giorni dal contatto stretto	142	8,5% (4,8-14,4%)
3. 7-9 giorni dal contatto stretto	120	5,8% (2,7-11,8%)
4. 10-15 giorni dal contatto stretto	265	7,2% (4,6-11,0%)

Dall'analisi effettuata emergono maggiori tassi di positività tra le persone con sintomi, pur senza storia di contatto stretto noto con un soggetto positivo al COVID-19, e tra i contatti conviventi di soggetti positivi. Questi risultati sono in accordo con la letteratura, che evidenzia come la maggior parte delle persone affette da COVID-19 trascorre l'isolamento a domicilio, inducendo i conviventi a un'esposizione al virus significativamente maggiore a causa della promiscuità dell'ambiente familiare e di spazi chiusi, spesso poco ventilati^{20,21}.

È dimostrato che l'effettivo isolamento dei casi dagli altri membri della famiglia, così come l'utilizzo delle mascherine chirurgiche e la disinfezione delle mani aiutano a prevenire le infezioni secondarie se messe in atto già nella fase presintomatica del caso indice, mentre le stesse misure di prevenzione non sembrano ridurre le infezioni secondarie se messe in atto solo dopo la comparsa dei sintomi²².

Analizzando le tempistiche del contatto stretto con soggetto COVID-19+ nella casistica in oggetto, seppur il numero di giorni trascorsi dal contatto non sembrano incidere in maniera significativa sulla positività al test rapido, si può notare come il sottogruppo 1 (0-3 giorni dall'ultimo contatto con COVID-19+) presenti il più alto tasso di positività (10,3%) dei 4 sottogruppi considerati. Questo risultato sembra in contrasto con quanto evidenziato da alcuni studi che descrivono un periodo di incubazione del virus di 4-6 giorni, considerando la mediana dei dati, con il 99° percentile che si situa a 14 giorni dal contatto noto²²⁻²⁵. È necessario considerare però che, in questi studi, il fattore scatenante per l'esecuzione del tampone molecolare nel campione considerato era basato sull'insorgenza di sintomatologia in contatti stretti di COVID-19 positivi; inoltre in nessuno di questi studi sono stati utilizzati test antigenici rapidi ma fin da subito tamponi molecolari. Nello studio in oggetto, i test antigenici rapidi sono stati effettuati su contatti stretti prevalentemente asintomatici ed eseguiti al tempo zero (ovvero nel momento in cui l'assistito veniva a conoscenza del contatto con caso positivo) e al termine della quarantena di 10 giorni,

stabilita dalla Circolare del Ministero della Salute del 12 ottobre 2020. Infine è necessario evidenziare che quando si considerano i giorni trascorsi dal contatto con soggetto COVID-19+ viene rilevato sempre l'ultimo contatto, senza valutare gli eventuali contatti regolari tra i due e quindi l'esposizione al virus che la persona in esame potrebbe aver avuto nei giorni precedenti a tale data²⁶.

Il limite principale di questa analisi risulta essere la scarsa numerosità del campione, poiché, per una maggiore precisione dei risultati, sarebbe stato necessario un campione quattro volte più numeroso. I risultati di questa analisi si limitano quindi a suggerire la direzione del fenomeno e desiderano essere uno spunto per ulteriori studi.

Conclusioni

Questa analisi evidenzia come, nelle tre coorti considerate, l'identificazione precoce dei nuovi casi di COVID-19 e il tracciamento degli stessi, soprattutto all'interno del medesimo nucleo familiare, sia fondamentale nella gestione della pandemia.

In questo ambito la Medicina Generale svolge un ruolo chiave; in primo luogo rende agevole rintracciare e testare componenti diversi della stessa famiglia, per i quali spesso il MMG risulta essere il medesimo. In particolare nel setting della MGI, dove è sempre presente un'équipe formata da figure professionali differenti con accesso telefonico dalle ore 8 alle ore 20, è stato possibile ottimizzare le tempistiche per l'organizzazione e l'esecuzione dei test rapidi in un periodo in cui spesso l'accesso libero ai Punti Tampone distrettuali prevedeva invece una lunga attesa in coda.

In secondo luogo, il MMG, grazie al rapporto fiduciario con i propri assistiti, favorisce uno scambio chiaro e preciso di informazioni igieniche e comportamentali per la limitazione del contagio all'interno dell'ambiente domestico, incoraggiando l'isolamento fisico non solo del familiare convivente COVID-19+, ma anche di quello in quarantena per contatto a rischio, al fine di limitare l'incidenza e la severità della malattia tra gli altri conviventi.

Bibliografia

- 1 World Health Organization. <https://covid19.who.int>
- 2 Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al.; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013665.
- 3 Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. *Ann Intern Med* 2021;174:655-662.
- 4 Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000180.
- 5 Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:411-415.
- 6 Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1052-1054.
- 7 Ministero della Salute. COVID-19: indicazioni per la durata e il termine dell'isolamento e della quarantena - 12/10/2020.
- 8 Cricelli I, Grattagliano I, Medea G, et al. Rete di monitoraggio epidemiologico di COVID-19 in Medicina Generale. *Rivista SIMG* 2020;27(3):45-48.
- 9 Ministero della Salute. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica - 23/10/2020.
- 10 World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 - 2020.
- 11 Ministero della Salute. Aggiornamento sull'uso dei test antigenici e molecolari per la rilevazione di SARS-CoV-2 - 15/02/2021.
- 12 Deeks J, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection and COVID-19: accuracy of signs and symptoms; molecular, antigen, and antibody tests; and routine laboratory markers. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2020:CD013596.
- 13 Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, et al.; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD013705.
- 14 Ministero Della Salute. Indirizzi operativi per l'effettuazione dei test antigenici rapidi da parte dei medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta - 3/11/2020.
- 15 Haroon S, Chandan JS, Middleton J, et al.

- COVID-19: breaking the chain of household transmission. *BMJ* 2020;370:m3181.
- 16 Little P, Read RC, Amlôt R, et al. Reducing risks from coronavirus transmission in the home—the role of viral load. *BMJ* 2020;369:m1728.
- 17 Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM et al. Factors associated with household transmission of SARS-CoV-2: an updated systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2122240.
- 18 Istituto Superiore di Sanità. Nota tecnica ad interim - Esecuzione dei test diagnostici nello studio dei Pediatri di Libera Scelta e dei Medici di Medicina Generale - 8/11/2020.
- 19 World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays - 2020.
- 20 Turabian JL. SARS-CoV-2 infection prevalence and characteristics in domestic contacts: Study of 39 families and 132 people in a general medicine clinic in Toledo (Spain): Implications for the general practitioners. *Int J Epidemiol Heal Sci* 2021;2(2).
- 21 Luo L, Liu D, Liao X, et al. Contact settings and risk for transmission in 3410 close contacts of patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:879-887.
- 22 Wang Y, Tian H, Zhang L et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health* 2020;5:e002794.
- 23 Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
- 24 Lee H, Kim K, Choi K, et al. Incubation period of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Busan, South Korea. *J Infect Chemother* 2020;26:1011-1013.
- 25 Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al.; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med* 2020;180:1156-1163.
- 26 Sneppen K, B.F. Nielsen Taylor RJ, et al. Over dispersion in COVID-19 increases the effectiveness of limiting non repetitive contacts for transmission control. *PNAS* 2021;118:e2016623118.