



Approccio metodologico alla sintesi rapida delle evidenze disponibili per il supporto alle decisioni in fase emergenziale da parte della Rete Europea di Health Technology Assessment

Francesco Venturelli^{1,2} Olivera Djuric^{1,3} Luciana Ballini⁴

¹Servizio di Epidemiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia; ² Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ³Center for Environmental, Nutritional and Genetic Epidemiology (CREAGEN), Section of Public Health, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ⁴Regione Emilia-Romagna;

INTRODUZIONE

Nelle fasi iniziali della pandemia di SARS-CoV-2, la Rete Europea di Health Technology Assessment (EUnetHTA) ha creato una collaborazione tra centri di HTA per supportare i decisori con report tempestivi. Il primo prodotto è stata una revisione rapida che risponde a 5 quesiti sull'uso dei test sierologici.

OBIETTIVO

Descrivere metodi e risultati di un HTA dei test per la ricerca degli anticorpi sierici anti SARS-CoV-2.

MATERIALI E METODI

Tre centri HTA (Emilia-Romagna, Germania, Galles) hanno ricevuto il mandato e definito obiettivi e metodi della revisione. I possibili usi dei test valutati sono: (1) screening dei soggetti asintomatici con infezione da SARS-CoV-2 in comunità; (2) diagnosi in soggetti con sintomi compatibili con COVID19; (3) misura della sieroprevalenza nella popolazione; (4) valutazione dell'infettività in soggetti clinicamente guariti; (5) valutazione dell'immunità conferita da pregressa infezione.

RISULTATI

Aspetti metodologici

Data la sensibilità subottimale del Reference Standard (RT-PCR), quando disponibile, è stato adottato uno standard combinato: test molecolare e/o segni clinici di infezione.

La scarsità di studi prospettici e trasversali ha portato ad includere studi caso-controllo e coorti retrospettive, di qualità variabile e in gran parte pubblicati senza peer-review.

Per rispondere ai quesiti è stato necessario estrapolare e rianalizzare dati degli studi inclusi, indipendentemente dagli obiettivi degli studi primari.

Sulla base della storia naturale della risposta anticorpale e del razionale dei test, le stime metanalitiche di accuratezza sono state presentate distintamente per distanza dall'esordio dei sintomi.

I risultati sono stati presentati in termini di rapporto tra rischi e benefici (Tabella 1), specifici per ogni quesito, stimati tramite calcoli delle frequenze naturali, assumendo diverse stime di prevalenza di infezione. (Tabella 2)

Tabella 1. Patient important outcomes per quesito 2 (diagnosi)

Patient important outcomes	
BENEFITS	RISKS
Symptomatic subjects are diagnosed with COVID-19 at an early stage of disease, are promptly isolated and receive necessary healthcare. Contact tracing is activated (True Positive)	Symptomatic subjects are incorrectly diagnosed with SARS-CoV-2 infection, might receive inappropriate health interventions and are unnecessarily put in isolation. Their contacts are unnecessarily traced (False Positive)
Symptomatic subjects are correctly classified as not infected with SARS-CoV-2 and might be diagnosed and receive healthcare for other condition; no contact tracing for SARS-CoV-2 infection is activated (True Negative)	Symptomatic subjects are incorrectly diagnosed for a condition other than SARS-CoV-2 infection, might not receive appropriate care, are not placed in isolation and their contacts are not traced, representing a risk of transmission to others (False Negative)

Sintesi delle evidenze

Per i quesiti su screening, valutazione dell'infettività e dell'immunità non sono stati reperiti studi.

Tuttavia si è ritenuto ragionevole estrapolare ai soggetti asintomatici i dati di accuratezza diagnostica rilevati nei pazienti sintomatici: la sensibilità della ricerca di IgG+IgM passa da 33,8%, 37,8% e 83,3% a una settimana dai sintomi, a 81,6%, 88,1% e 97,1% a tre settimane, con test rapidi, ELISA e CLIA, rispettivamente.

Per la valutazione dell'infettività e dell'immunità, le attuali lacune conoscitive rendono impossibile una valutazione dell'utilità dei test. I test mostrano specificità e responsiveness adatte per condurre indagini di sieroprevalenza.

Tabella 2. Numero di soggetti sintomatici erroneamente classificati come positivi o negativi, in base a probabilità pre-test e popolazione testata.

Population size	Pre-test probability	Number of false-positive results			Number of false-negative results		
		RDT	CLIA	ELISA	RDT	CLIA	ELISA
100	1%	5	20	8	1	1	1
	10%	4	18	7	6	2	7
	25%	3	15	6	16	4	17
50.000	50%	2	10	4	31	8	33
	1%	2,277	9,900	3,960	311	83	331
	10%	2,070	9,000	3,600	3,110	835	3,310
8.000.000	25%	1,725	7,500	3,000	7,775	2087	8,275
	50%	1,150	5,000	2,000	15,550	4,175	16,550
	1%	364,320	1,58,4000	633,600	49,760	13,360	5,2960
	10%	331,200	1,440,000	576,000	497,600	133,600	529,600
	25%	276,000	1,200,000	480,000	1,244,000	334,000	1,324,000
	50%	184,000	800,000	320,000	2,488,000	668,000	2,648,000

* Test performance: RDT: sensitivity: 33.8 %, specificity: 92%, CLIA: sensitivity: 83.3 %, specificity: 80%, ELISA: sensitivity: 37.8 %, specificity: 95.4%

Note: RDT Rapid Diagnostic Test; CLIA Chemiluminescence Enzyme Immunoassays; ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay

Conclusioni

L'accuratezza diagnostica dei test sierologici è scarsa soprattutto nelle prime fasi dell'infezione. Uno screening basato su test sierologici avrebbe un basso valore predittivo negativo, soprattutto per i casi più vicini all'insorgenza sintomi, cioè quelli che hanno più possibilità di trasmettere l'infezione. Seppure in un quadro di scarse evidenze disponibili, l'HTA può fornire ai decisori informazioni tempestive ed utili ad evitare interventi inefficaci o dannosi

Per comunicazioni: francesco.venturelli@ausl.re.it; revisione disponibile a: <https://eunetha.eu/rcr-ot-01/>