

PROTOCOLLO PER UNA STRATEGIA E UN PIANO LOGISTICO ORGANIZZATIVO PER ESEGUIRE TEST TAMPONE AI LAVORATORI NELLA FASE 2 Del COVID 19

**A cura dei Proff. G. DERIU, F. CURCIO, P. GASPARINI
ANALISI STATISTICA Prof. D. GREGORI**

RIASSUNTO

Il cd. test tampone (rtPCR), per quanto presenti alcuni punti deboli come spesso succede in medicina, è oggi l'unico esame in grado di confermare la presenza del coronavirus in un paziente sintomatico o in un portatore sano asintomatico, il più pericoloso nonché l'evenienza più frequente.

Nella fase 1 dell'epidemia il test tampone è stato riservato essenzialmente ai sintomatici e, nelle regioni più virtuose, anche alle comunità promiscue più a rischio (ospedali, medici, case di riposo, etc) cui hanno provveduto e continuano a provvedere in affanno laboratori universitari e ospedalieri in affanno e in genere solo parzialmente potenziabili. Il test è stato effettuato in maniera disomogenea nelle diverse regioni per varie motivazioni, non ultima la difficoltà di reperire nel mercato macchine e reagenti necessari. Il tracciamento e lo screening dei contatti degli infetti e addirittura il test ai sintomatici non sono stati talora effettuati in maniera soddisfacente.

Il rallentamento della diffusione della malattia ha riportato giustamente in primo piano l'emergenza economica e la richiesta insistente di una ripresa immediata delle normali attività lavorative dando inizio alla fase 2 sancita dal recente dcpm.

Riguardo il problema sicurezza è indubbio che soprattutto due novità caratterizzano il passaggio alla fase 2 e meritano attenzione: da una parte la fine del lockdown con l'aumento delle presenze in pubblico unito a un possibile aumento della lassità nell'uso delle mascherine e nel distanziamento, e dall'altra la ripresa del lavoro da parte di circa 24.000.000 di lavoratori rimessi in circolazione per contrastare l'emergenza economica. La situazione è diventata molto delicata ed è indispensabile che la riapertura avvenga in condizioni di sicurezza anche per evitare una riacutizzazione dell'epidemia.

E' logico pertanto che il nuovo assetto richieda provvedimenti di tutela della salute rivolti anche alla prevenzione del contagio da coronavirus nelle aziende (con automatico riflesso sulla tutela della salute nella società civile, della quale i lavoratori rappresentano il 40%). L'esecuzione di tamponi su larga scala è fondamentale per garantire la sicurezza dei lavoratori (che si rifletterebbe automaticamente su quella della società civile di cui i lavoratori costituiscono una parte rilevante, il 39%) con uno screening rapido nei luoghi di lavoro e considerando 24 milioni di lavoratori attivi potenzialmente da testare con il tampone, a partire dalla prevalenza di 0.36% casi di Covid-19, calcolata considerando i 219.070 casi totali registrati al 12 maggio sulla popolazione italiana di oltre 60 milioni di abitanti.

In attesa che le istituzioni pubbliche si attrezzino per realizzare test molecolari (tamponi) di massa, tali da coinvolgere milioni di persone, è stata valutata la possibilità di ridurre consistentemente il volume dei test identificando un campione di lavoratori statisticamente significativo.

Per mantenere un approccio al contempo flessibile, reattivo e preciso, si è proceduto ad un calcolo del numero di campioni combinante stime di prevalenza, R0 e funzioni di costo. Si stima la numerosità dei lavoratori (soggetti in età lavorativa 15-65 anni) da testare, tramite tampone, a partire da una prevalenza di 0.36% casi di COVID calcolata considerando 219.070 casi totali al 12 maggio su una popolazione di 60.483.973 abitanti in Italia (www.istat.it). soggetti in età lavorativa (15-65 anni)

Nelle aziende piccole la valutazione è esaustiva, quindi con una copertura statistica del 100% (prescindendo da eventuali rifiuti di partecipazione al programma da parte del lavoratore). Nelle aziende grandi la precisione, campionando da 10 a 20 addetti in modo strettamente casuale - salvo stratificazione per età - per azienda) è in un range tra il 2 ed il 4%, corrispondente alla probabilità che se in una azienda fossero osservati zero casi, ce ne fosse in realtà almeno uno positivo tra i restanti. Il meccanismo di ricampionamento della azienda, che prevede che una azienda possa essere selezionata ripetutamente ai fini della rilevazione, oltre ai fini di monitoraggio epidemiologico e dinamico di cui sopra, fa sì che tale probabilità, dopo la seconda valutazione negativa, passi ad un livello inferiore a 0.002.

Il protocollo prevede l'attivazione nel paese di almeno un laboratorio specializzato supplementare (a quelli validati esistenti impegnati con i cittadini delle comunità promiscue identificate in fase1) ogni milione di abitanti (pubblico o privato riconvertito, o creato ex novo) dedicato ai lavoratori .

Incentrato su una struttura modulare in progress basata su una start up con numeri realistici (2000 test die/laboratorio) sufficienti per essere destinati ad un campione statisticamente significativo di operai di tutte le aziende.

Il documento descrive gli aspetti organizzativi e logistici concernenti organizzazione personale materiali, macchinari e reagenti indispensabili per realizzare I 60 LABORATORI SUPPLEMENTARI DIAGNOSTICI PER IL COVID19 DEDICATI AI LAVORATORI.

FINANZIAMENTO

Confindustria, le varie associazioni di categoria e le forze trainanti dell'economia, le fondazioni bancarie, non si sottrarrebbero probabilmente ad un autorevole invito a collaborare con l'iniziativa pubblica per un progetto mirato. Non sarebbe nemmeno necessario evidenziare il vantaggio insito nella possibilità di poterlo utilizzare per la proposta di un inserimento di una poderosa ed essenziale integrazione agli accordi sulla sicurezza nel lavoro siglata con i sindacati il 16 marzo ed aggiornata alla fine di aprile, ora che il covid 19 è considerato infortunio sul lavoro.

RIAPERTURA IN SICUREZZA

PROTOCOLLO PER UNA STRATEGIA E UN PIANO LOGISTICO ORGANIZZATIVO PER ESEGUIRE TEST TAMPONE AI LAVORATORI NELLA FASE 2 DEL COVID19

A cura di

Proff. G. Deriu, F. Curcio, P. Gasparini

Analisi statistiche prof. D. Gregori

Il cd. test tampone tampone (rtPCR), per quanto presenti alcuni punti deboli come spesso succede in medicina, è oggi l'unico esame in grado di confermare la presenza del

coronavirus in un paziente sintomatico o in un portatore sano asintomatico, il più pericoloso nonché l'evenienza più frequente.

È superfluo rimarcare che il test tampone diagnostico non è interscambiabile con il secondo metodo d'indagine, il test sierologico, utilizzato per inquadrare aspetti diversi, prevalentemente statistico epidemiologici, del Covid 19.

In altri termini il test sierologico (sia quello cd rapido con puntura polpastrello di un dito che l'altro molto più preciso con prelievo di sangue, tesi a evidenziare una reazione immunitaria per la presenza di anticorpi) non è alternativo al test tampone: serve semplicemente a indicare che c'è stato un contatto tra il soggetto e un antigene virale. Allo stato attuale, non è possibile valutare con tale test il livello di immunità e quindi di protezione né il rischio di infettività e nemmeno ricavarne una indicazione prognostica.

Parte dell'opinione pubblica non coglie l'importanza di questa fondamentale differenza e altre volte questo punto di partenza che dovrebbe indicare la rotta viene trascurato generando incertezza.

La prioritaria esecuzione di test tampone nelle comunità promiscue più a rischio (ospedali, medici, farmacisti, case di riposo, forze dell'ordine, carceri, etc) durante la fase 1 dell'epidemia è stata effettuata in maniera disomogenea nelle diverse regioni per varie motivazioni, non ultima la difficoltà di reperire nel mercato macchine e reagenti necessari per l'esecuzione del test.

Blocco delle attività, fallimenti, disoccupazione, mancati introiti fiscali da parte dello Stato, rischio di default. Povertà, rischio di rivolte sociali.

La situazione meno convulsa e il rallentamento dell'infezione hanno riportato giustamente in primo piano anche l'emergenza economica e la richiesta insistente di una ripresa immediata delle normali attività lavorative, allo scopo di garantire la sopravvivenza delle filiere aziendali.

È di fatto iniziata la Fase 2 in cui alla mancata eradicazione del male consegue la necessità di una convivenza con il virus che richiede che la riapertura necessaria per garantire la sopravvivenza delle filiere aziendali avvenga in condizioni di sicurezza, o per meglio dire abbassando il rischio al massimo in quanto l'emergenza sanitaria non è terminata e continua ad aleggiare su tutta la popolazione.

Fatta salva l'importanza di non abbassare la guardia trascurando i presidi di protezione individuale, le indicazioni igieniche e di distanziamento ed i divieti di assembramento è necessario tener presente un problema inedito.

Cioè che caratterizza il passaggio di fase, oltre all'aumento generale della lassità, cosa di cui bisogna tener conto (siamo italiani) sono senza dubbio l'aumento delle presenze in pubblico determinato dalla fine del lockdown e la ripresa del lavoro da parte di 23.400.000 lavoratori rimessi in circolazione per contrastare l'emergenza economica.

Un insieme di fattori da prendere in seria considerazione per evitare che si ricada in situazioni in cui R_0 ritorni a valori che comporterebbero una nuova fase di chiusura totale con tutte le conseguenze che ne deriverebbero.

È logico che il nuovo assetto richieda provvedimenti di tutela della salute rivolti specificamente alla prevenzione del contagio da coronavirus nelle aziende (fatto che si riflette automaticamente nell'aumento della tutela della salute nella società civile, della quale i lavoratori rappresentano una componente pari al 40%).

Diagnosi dei portatori sani e libertà di circolazione sono vasi comunicanti. Più aumentano le identificazioni degli asintomatici, più aumentano gli isolamenti in quarantena degli untori, più diminuisce la circolazione in pubblico delle fonti di contagio, più è possibile allentare le maglie e riavvicinarsi a una vita normale.

E' noto oltretutto che operazioni di tracing dei contatti degli infetti avrebbe poco significato senza adeguata identificazione degli untori.

E' assolutamente necessaria pertanto l'attivazione nel paese di almeno un laboratorio specializzato supplementare ogni milione di abitanti dedicato ai lavoratori, che si aggiungono alle comunità a rischio identificate nella Fase 1 diventando così la popolazione target specifica della Fase 2 .

Una pianificazione quasi utopistica per l'entità degli sforzi richiesti (20.000 test die/laboratorio 500.000 test mese/laboratorio) è comunque in grado di fungere da punto di riferimento ideale permettendo la costruzione di un quadro logistico-organizzativo differenziato per ognuno degli stati d'avanzamento che si succedono nel corso di un'operazione in progress.

A titolo esplicativo si è ritenuto opportuno affiancare pertanto un derivato costituito da un piano di start up del progetto. Questa presenta numeri più contenuti e facilmente realizzabili (1/10 = 2.000 test die/laboratorio 50.000 test mese/laboratorio) e ciononostante sufficienti per garantire l'esame ad un campione statisticamente significativo di operai di ogni azienda.

IL PROTOCOLLO

1) Popolazione di riferimento (TARGET)

Alcuni gruppi di popolazione caratterizzano il target delle varie fasi in cui è stata suddivisa la pandemia

A) TARGET DI FASE 1

Comunità promiscue a rischio di contagio elevato. Sono quelle identificate e prese in considerazione nel corso della fase 1 di lockdown.

- 1) Ospedali (Operatori sanitari e ricoverati), medici di base e del territorio, dentisti, specialisti ambulatoriali...
- 2) Case di riposo e Rsa
- 3) Forze dell'ordine e militari
- 4) Carceri
- 5) Servizi essenziali (farmacie, supermercati, sportelli bancari, trasporti pubblici, taxisti, piloti, etc.) in condizione di lockdown
- 6) Contatti dei contagiati*

Il gruppo A è stato ben identificato nella fase 1 ma le varie regioni hanno messo in atto una politica disomogenea per quel che riguarda la produzione e il processo dei test tampone; i rapporti test tampone/n abitanti è vario e talora estremamente basso.

Alla gestione dei test per il gruppo A sono stati delegati i centri più importanti. Le regioni più attive, che continuano l'indagine sugli individui del gruppo di fase 1, vedono i propri laboratori validati in affanno mentre cercano di tenere il passo con le richieste. I laboratori di queste regioni (più attive sotto questo profilo) non sono in grado di essere ulteriormente potenziati in loco in maniera consistente.

E' necessario rimarcare anche come la categoria n 6 elencata nel gruppo A) "Contatti dei contagiati"* non può essere ancora considerata come soddisfacentemente identificata e testata in maniera congrua in nessuna regione. Forse la app Immuni potrebbe migliorare la situazione se confortate dall' incremento dei test rtPCR.

Viceversa è presumibile che i laboratori validati di riferimento delle regioni meno virtuose nella produzione di test tamponi possiedano la potenzialità per un accrescimento interno, etc) è preliminare alla scelta delle misure correttive utili per un riallineamento quantitativo dei processamenti dei test rtPCR da parte delle strutture validate dei territori meno produttivi. Il numero di esami sarebbe così uniformato verso l'alto in tutto il territorio nazionale, e tutto il paese sarebbero pronti ad eseguire un accettabile screening delle persone appartenenti al gruppo A (come già sottolineato quello più a rischio nel caso di una modifica della tendenza della curva attuale).

Una riaccutizzazione della epidemia non può far trovare infatti impreparate le regioni che hanno finora presentato scarsi cluster di contagio e pochi malati, R0 modesto e bassa letalità.

Sarebbe un errore se questi territori finora relativamente fortunati decidessero di affidarsi a previsioni basate sulla speranza piuttosto che sulla considerazione di un rischio non quantificabile ma certamente non improbabile.

L'analisi dello stato di avanzamento in ciascuna regione del programma di test destinato alle categorie del Gruppo A prioritarie nello stadio 1 può essere gestito al Comitato dei coordinatori (più avanti definito) .

E' necessario anche rimarcare come la categoria n 6 elencata nel gruppo A) "Contatti dei contagiati"* non può essere considerata come soddisfacentemente identificata e testata in maniera congrua in nessuna regione. Forse la app Immuni potrebbe migliorare la situazione se confortata dall' incremento dei test rtPCR.

In sintesi le esigenze di screening del gruppo A sono senza dubbio prioritarie e possono essere esaudite dai laboratori istituzionali validati anche nella fase 2

B) TARGET DI FASE 2

Parte della popolazione liberata dal lockdown per contrastare l'emergenza economica - 23.400.000 lavoratori (ISTAT 2019) 39% dei cittadini italiani (arrotondamento 40%)-

I 60 LABORATORI SUPPLEMENTARI PROVINCIALI DIAGNOSTICI PER IL COVID19 DEDICATI AI LAVORATORI (LPDC)

L'ipotesi di lavoro proposta da "Lettera150" riguarda un nuovo centro di biologia molecolare ogni 1.000.000 di abitanti.

Un denominatore di riferimento facilmente sostituibile da parametri differenti legati all'esatta entità della popolazione e dei lavoratori dei differenti territori (anche se costituiti da un raggruppamento di più province) che sicuramente si paleseranno. Parametri che costituiscono la cifra di base per un esatto proporzionamento delle entità numeriche contenute nel progetto e per ottenere un'attualizzazione dello stesso.

Un insieme di Laboratori provinciali (supplementari rispetto ai centri già funzionanti) riservati allo screening diagnostico con test tampone dei lavoratori, a coordinamento regionale

STRUTTURA LPCD

Gli LPCD di ogni regione verranno raggruppati in un **Centro Operativo Regionale (COR)** scientifico e produttivo coordinato da uno degli specialisti con accentuate capacità manageriali già a capo di un laboratorio tamponi covid validato della regione relativa destinato a servire ciascun LPCD

Ogni **Coordinatore** regionale è tenuto ad identificare un **CENTRO INFORMATICO PER GESTIONE FLUSSI** destinato a servire ciascun LPCD

Il **comitato dei coordinatori** regionali (d'ora in poi Comitato) identificherà un **COMMISSARIO moderatore** e agirà di concerto con Regione, Università/IRCSS identificando le vie più rapide e convenienti per gli approvvigionamenti regionali di strumenti, reagenti e altri materiali di difficile reperibilità.

Ogni commissario con facoltà di perseguire parallelamente itinerari personali per raggiungere il medesimo scopo.

Il comitato è tenuto a stabilire un contatto diretto col Ministro della sanità e col governo.

Il Comitato avrà il compito di valutare, relativamente alle categorie del gruppo A, lo stato di avanzamento dello screening tampone nelle varie regioni dando indicazioni ed aiuto a quelle più deficitarie per uniformare la situazione livellandola verso l'alto.

Identificherà i laboratori già in attività e validati che costituiranno il punto di riferimento per il tutoraggio del personale degli LPDC

Indicherà il nome del Direttore responsabile di ciascun LPDC.

Si avvarrà di un consulente statistico che avrà il compito di determinare sulla base della linea guida messa a fuoco in questo protocollo dal prof Dario Gregori (Unipd) il numero di lavoratori capace di costituire un campione statisticamente significativo per ciascun'azienda in procinto di essere testata da un LPDC.

Missione LPDC

Ciascun LPDC ha il compito di "tamponare" i lavoratori del settore privato dipendenti e indipendenti e quelli del settore pubblico non compresi nel gruppo A (media 400.000 persone /1.000.000 abitanti).

Target iniziale categoria operai delle fabbriche.

Il laboratorio potrà essere pubblico o privato riconvertito, oppure creato ex novo.

Il protocollo organizzativo e logistico che segue si basa su numeri riferiti ad un'operazione ipotetica ideale sulla totalità dei lavoratori del paese.

È inteso che i numeri costituiranno una base per valutazioni proporzionali di minor entità che caratterizzeranno lo "start up" del progetto ed il periodo successivo "in progress".

Il piano illustrerà pertanto anche un secondo modello più realistico relativo ad una fase organizzativa iniziale con numeri molto più contenuti di lavoratori da sottoporre al test

individuati con metodologia scientifica in maniera da costituire un campione statisticamente significativo per ogni azienda del territorio.

ORGANIZZAZIONE E LOGISTICA LPDC

Le descrizioni seguenti si riferiscono a strutture create ex novo, in quanto omnicomprensive; quindi più facilmente adattabili in caso scelte alternative locali indirizzino verso la riconversione di realtà già esistenti.

Vengono illustrati DUE PROGETTI

A) ORGANIZZAZIONE E LOGISTICA LPDC IDEALE A REGIME

(400.000 lavoratori/1.000.000 abitanti)

Viene descritta la previsione per una struttura in grado di processare 20.000 test molecolari/giorno su 2 turni (8:00 – 20:00, 6 giorni a settimana)

B) ORGANIZZAZIONE E LOGISTICA LPDC START UP (campione statisticamente significativo lavoratori/azienda)

Viene descritta la previsione per una struttura in grado di processare 2000 test molecolari/giorno su due turni 8,00-20,00 6 giorni a settimana (In progress 4000 test molecolari/giorno).

E' presente una certa ridondanza. Necessaria per assicurare il back-up in caso di rottura, la dotazione strumentale proposta permetterebbe anche di arrivare facilmente ai 4.000 test al giorno con una integrazione di personale del 20%.

A)ORGANIZZAZIONE E LOGISTICA LPDC IDEALE A REGIME (400.000 lavoratori/1.000.000 abitanti)

Viene descritta la previsione per una struttura in grado di processare 20.000 test molecolari/giorno su 2 turni (8:00 – 20:00, 6 giorni a settimana) 500.000 test mese

1)Spazi modulari con possibilita' di ampliamento
Superficie totale mq: circa 4.000 (inclusi corridoi, spazi di servizio e igienici)

2)Esigenze particolari
circa 1.000 mq per magazzini per stoccaggio a medio termine (circa 1 mese) con aree refrigerate (camere fredde a +4 e a -20) e a temperatura ambiente
Circa 100 mq per le aree di smaltimento;
Area controllata a contenimento BCL3 250 mq
Area amministrativa circa 250 mq
Spazi comuni (spogliatoi, caffetteria, riunioni, etc.) 250 mq
Area Accettazione 100 mq
Area Validazione 100 mq
Area preanalitica 350 mq
Area analitica

- Estrazione/Purificazione 500 mq
- Amplificazione 750 mq

Struttura informatica dedicata con sale server e uffici riservati 350 mq.

(infrastruttura informatica in grado di gestire tutte le funzioni di management di laboratorio (LIS), gestione degli strumenti, gestione del magazzino e degli ordini (anche attraverso tecnologia RFID), refertazione, rifiuti, etc.)

3) Strumenti e arredamenti laboratoristici di base

Banconi, centrifughe, piccoli strumenti di laboratorio, sistemi di gestione di multiwell, frigoriferi e freezer, piccoli strumenti di laboratorio (agitatori, pipette, etc.)

Arredi ufficio, computer, etc.

4) Strumenti specifici: In una prima fase si dovrà privilegiare una strategia di differenziazione delle tecnologie di produzione per fare fronte alle difficoltà di approvvigionamento e quindi accanto a strumentazioni chiuse a maggiore produttività si dovranno affiancare strumentazioni aperte (possibilità di utilizzo di reagenti di produttori differenti).

A) Area BCL3: da assegnare appalto a ditta specializzata secondo le normative completa di strumentazione dedicata (cappe a flusso laminare etc.)

B) Area Accettazione. Richiede la presenza di FTE 2 TLB su 2 turni giornalieri (4 TLB FTE/giorno). Strumentazione:

- 2 Cappe a flusso laminare di protezione
- Computer
- Sistemi di riconoscimento dei campioni e check-in.

C) Area Preanalitica. Richiede la presenza di 18 TLB su 2 turni giornalieri (36 TLB FTE/giorno). Strumentazione:

- 18 Cappe a flusso laminare
- Processori campioni (Strumentazioni automatiche TBD). Attualmente viene eseguita a mano: circa 100 campioni/TLB/h

D) Area Analitica-Estrazione/Purificazione. Richiede la presenza di 10 TLB su 2 turni giornalieri (20 TLB FTE/giorno). Strumentazione (si omettono tutti i sistemi che processano numeri piccoli in urgenza):

- Processori per purificazione (o estrazione): disponibili diverse tipologie di strumenti con capacità variabile (Solo come esempio – ma ce ne sono molti - Elitech, Siemens, Nimbus, Roche, Qiagen, Hamilton, Thermofisher, Hologic, etc.), alcuni stand alone e altri collegati a sistemi di amplificazione (Cobas 6800, Hologic, Seegene, etc). Sarà importante utilizzare più tecnologie per evitare la carenza di fornitura. Sono in grado di processare da 32 a diverse centinaia di campioni per volta in tempi variabili da 50 a 120 minuti circa.

E) Area Analitica-Amplificazione. Richiede la presenza di 16 TLB su 2 turni giornalieri (32 TLB FTE/giorno). Strumentazione (si omettono tutti i sistemi che processano numeri piccoli in urgenza):

- Processori per Amplificazione: disponibili diverse tipologie di strumenti con capacità variabile (Solo come esempio – ma ce ne sono molti – LightCycler 480II, Cobas 4800, Cobas 6800, Cobas 8800, Hologic, Seegene), alcuni stand alone e altri collegati ai sistemi di estrazione/purificazione (Cobas 6800, Hologic, Seegene, etc). Sarà importante utilizzare più tecnologie per evitare la carenza di fornitura. Sono in grado di processare da 32 a diverse centinaia di campioni per volta in tempi variabili da 75 a 150 minuti circa. Come esempio assolutamente non vincolante, 1 Cobas 4800 è in grado di processare una piastra da 96 pozzetti in 75 minuti e quindi considerati i tempi di svuotamento e caricamento può processare 768 al giorno in singolo. Per eseguire i 20.000 test al giorno sarebbero quindi necessari 26 di tali strumenti

5) Reagenti Commerciali

A) Reagenti per tradizionali strumenti Real time

a) Home made

b) Commerciali

B) Reagenti per Robot

Reagenti dedicati

Attualmente Consegne ditte 7000 a settimana in tutta Italia

6) PERSONALE

1 Direttore

Dirigente medico n. 2

Biologi n. 16

Tecnici lab n. 92

Segreteria n. 10

Auto e autisti

B) Dotazione per struttura start up da 2.000 a 4.000 test molecolari/giorno su 2 turni (8:00 – 20:00, 6 giorni a settimana)

Spazi modulari con possibilità di ampliamento

Superficie totale mq: circa 1.250 (inclusi corridoi, spazi di servizio e igienici)

Esigenze particolari

Circa 200 mq per magazzini per stoccaggio a medio termine (circa 1 mese) con aree refrigerate (camere fredde a +4 e a -20) e a temperatura ambiente

Circa 25 mq per le aree di smaltimento;

Area controllata a contenimento BCL3 50 mq

Area amministrativa circa 50 mq

Spazi comuni (spogliatoi, caffetteria, riunioni, etc.) 40 mq

Area Accettazione 20 mq

Area Validazione 25 mq

Area preanalitica 50 mq

Area analitica

○ Estrazione/Purificazione 150 mq

○ Amplificazione 250 mq

Struttura informatica dedicata con sale server e uffici dedicati 100 mq.

(Infrastruttura informatica in grado di gestire tutte le funzioni di management di laboratorio (LIS), gestione degli strumenti, gestione del magazzino e degli ordini (anche attraverso tecnologia RFID), refertazione, rifiuti, etc.

1) Strumenti e arredamenti laboratoristici di base

Banconi, centrifughe, piccoli strumenti di laboratorio, sistemi di gestione di multiwell, frigoriferi e freezer, piccoli strumenti di laboratorio (agitatori, pipette, etc.)

Arredi ufficio, computer, etc.

2) Strumenti specifici:

In questa prima fase si dovrà privilegiare una strategia di differenziazione delle tecnologie di produzione per fare fronte alle difficoltà di approvvigionamento e quindi accanto a strumentazioni chiuse a maggiore produttività si dovranno affiancare strumentazioni aperte (possibilità di utilizzo di reagenti di produttori differenti).

A) Area BCL3: da assegnare appalto a ditta specializzata secondo le normative completa di strumentazione dedicata (cappe a flusso laminare etc.)

B) Area Accettazione. Richiede la presenza di FTE 1 TLB su 2 turni giornalieri (2 TLB FTE/giorno). Strumentazione:

- 2 Cappe a flusso laminare di protezione
- Computer
- Sistemi di riconoscimento dei campioni e check-in.

C) Area Preanalitica. Richiede la presenza di 3 TLB su 2 turni giornalieri (6 TLB FTE/giorno – in parte sono gli stessi delle aree preanalitica e analitiche) Strumentazione:

- 3 Cappe a flusso laminare
- Processatori campioni (Strumentazioni automatiche TBD). Attualmente viene eseguita a mano: circa 100 campioni/TLB/h

D) Area Analitica-Estrazione/Purificazione. Richiede la presenza di 3 TLB su 2 turni giornalieri (6 TLB FTE/giorno– in parte sono gli stessi delle aree preanalitica, Amplificazione). Strumentazione:

- Processatori per purificazione (o estrazione): Sarà importante utilizzare più tecnologie per evitare la carenza di fornitura. Sono in grado di processare da 32 a diverse centinaia di campioni per volta in tempi variabili da 50 a 120 minuti circa. La dotazione iniziale potrebbe essere:
 - 3 sistemi di estrazione/purificazione Elitech Elite InGenius
 - 3 sistemi di estrazione/purificazione Omnia LH60 MASMEC
 - 3 sistemi di estrazione/purificazione COBAS x480 (componenti del sistema COBAS 4800 – vedi più avanti)

D) Area Analitica-Amplificazione. Richiede la presenza di 4 TLB su 2 turni giornalieri (8 TLB FTE/giorno – in parte sono gli stessi delle aree preanalitica, Estrazione/Purificazione). Strumentazione:

- Processatori per Amplificazione:
 - 3 sistemi RT-PCR COBAS z480 componenti del sistema COBAS 4800 – vedi sopra) – capacità produttiva max: 1 piastra da 96 pozzetti/90

minuti/strumento, da 1.000 a 1.500 pazienti/12h (dipende dalla necessità di run di conferma);

- 2 sistemi robotizzati Panther System Hologic (eseguono anche l'estrazione/purificazione) – capacità produttiva max: 500 risultati/12h/strumento = 1.000 pazienti/12h
- 2 sistemi robotizzati Roche COBAS 6800 (eseguono anche l'estrazione/purificazione) – capacità produttiva max: 672 risultati/12h/strumento = 1.344 pazienti/12h
- 4 sistemi integrati analisi DiaSorin Liason MDX capacità produttiva max: 64 risultati/12h/strumento = 256 pazienti/12h

3) Reagenti Commerciali contratto centralizzato

Tot circa 2.000 es die
50 000 es. mese circa

PERSONALE

1 Direttore

Dirigente medico n. 1

Biologi n. 4

Tecnici lab n. 20

Segreteria n. 3

Auto e autisti: dipende dall'organizzazione dei prelievi

ANALISI STATISTICA

Campioni statisticamente significativi di lavoratori per ogni azienda

Priorità

FABBRICHE

A seguire: commessi e altri lavoratori dipendenti, lavoratori indipendenti, dipendenti pubblici etc

RILEVAZIONE CAMPIONARIA

Concept

Per mantenere un approccio al contempo flessibile, reattivo e preciso, si è pensato di procedere ad un calcolo del numero di campioni da fare che combini stime di prevalenza, R0 e funzioni di costo: queste ultime vanno a catturare le preferenze di elasticità del sistema di campionamento.

Un certo numero di soggetti, approssimativamente indicato nell'ordine dei 14.000 sul territorio italiano, vengono sottoposti a test. L'allocazione per centro LDPC viene effettuata su base prima regionale utilizzando una funzione di costo di classe Neyman. Questa funzione di costo tiene conto dei livelli di R0 regionali e dell'età mediana dei lavoratori per regione fornendo sample size più alte negli strati con R0 più alto e con età più alta. A questo punto la sample size sarà allocata dal centro LDPC alle fabbriche semplicemente

in modo proporzionale al numero di addetti. In appendice i dettagli e alcune simulazioni preliminari.

In pratica, con l'obiettivo di testare su base campionaria i lavoratori (gruppo B sopra), di procederà inizialmente ad effettuare il test su almeno 14.000 lavoratori al giorno. Tenendo conto che sono circa 60 i centri operanti in Italia, si tratta di un numero minimo giornaliero pari ad approssimativamente 200 addetti/LDPC. Tenendo conto della ampiezza media della azienda in Italia, pari a 3.8 addetti (9.7 nella industria), significa che ogni giorno il laboratorio LDPC contatterà e testerà i lavoratori di un numero di imprese compreso tra 20 e 50, con un numero di test per impresa derivato dall'applicazione del metodo in Appendice. Il modello statistico non prevede soglie minime di addetti per imprese, ma si può decidere che le imprese sotto la media dell'industria (ovvero, arrotondando, con un numero di addetti inferiore a 10), vengano ad avere testati la totalità dei dipendenti.

La scelta delle imprese che giornalmente vengono valutate avviene casualmente con stratificazione tra le imprese che insistono sull'area di afferenza del LDPC. L'approccio seguito ha come caratteristica principale quella di permettere una valutazione statisticamente adeguata della prevalenza del COVID-19. Il sistema è anche flessibile, nel senso che a cadenza settimanale (e quindi su base di circa 1700 campioni per LDPC, 100000 su base nazionale) avviene una rivalutazione dei principali parametri epidemiologici, con l'obiettivo di ridefinire i livelli attuali del contagio e ridefinire la strategia di campionamento, che potrà essere più o meno intensificata (ovvero aumentando o diminuendo il numero di campioni/die per la settimana successiva). Va segnalato che l'impianto di rilevazione prevede che una azienda possa essere ricampionata statisticamente e quindi testata più volte. Questo permette di ottenere una stima di Il livello sulla dinamica della epidemia e di fatto annullare, ponendolo ad un livello di 10^{-4} , il detection error rate del test. Dal punto di vista del sistema di contenimento, una azienda che abbia almeno un caso positivo in un determinato giorno, e che abbia un numero di addetti superiore a 10 (ovvero tale per cui la selezione degli addetti nella impresa non è stata esaustiva ma campionaria) entra automaticamente nella lista delle aziende da valutare esaustivamente il giorno successivo.

Prendendo come esempio la provincia di Venezia, che conta 200000 lavoratori in circa 10000 aziende di diversa importanza per numero di addetti, e assumendo per semplicità che circa il 50% abbia un numero di addetti superiore a 10, ogni giorno si eseguirebbero test su circa 400 lavoratori in 20 aziende. Nelle aziende piccole la valutazione è esaustiva, quindi con una copertura statistica del 100% (prescindendo da eventuali rifiuti di partecipazione al programma da parte del lavoratore). Nelle aziende grandi la precisione, campionando da 10 a 20 addetti in modo strettamente casuale -salvo stratificazione per età- per azienda) è in un range tra il 2 ed il 4%, corrispondente alla probabilità che se in una azienda fossero osservati zero casi, ce ne fosse in realtà almeno uno positivo tra i restanti. Il meccanismo di ricampionamento della azienda, che prevede che una azienda possa essere selezionata ripetutamente ai fini della rilevazione, oltre ai fini di monitoraggio epidemiologico e dinamico di cui sopra, fa sì che tale probabilità, dopo la seconda valutazione negativa, passi ad un livello inferiore a 0.002.

Appendice

Rilevazione campionaria dei casi di COVID-19 tramite campione rappresentativo dei lavoratori italiani

La procedura di campionamento verrà svolta identificando un campione rappresentativo di lavoratori da sottoporre a tampone.

Si stima la numerosità dei lavoratori da testare, tramite tampone, a partire da una prevalenza conservativa di 0.36% casi di COVID calcolata considerando 219.070 casi totali al 12 maggio su una popolazione di 60.483.973 abitanti in Italia (www.istat.it).

La stima del campione si basa su una misura conservativa della prevalenza del COVID definita solo sui casi registrati.

Un campione di 13864 lavoratori riesce a garantire un errore delle stime dello 0.1% con un livello di confidenza del 95%.

I calcoli sono stati effettuati considerando una stima per proporzione con una correzione per popolazione finita per un numero di 38 613 751 soggetti in età lavorativa (15-65 anni) (www.istat.it).

I calcoli sono stati effettuati con l'ausilio del sistema R 3.6.2[1].

Campionamento stratificato e allocazione

Il campionamento verrà effettuato stratificando la popolazione per regione. I lavoratori saranno allocati alle varie regioni tramite una funzione di costo come indicato in letteratura [2].

Il valore c è la numerosità totale, è il numero di lavoratori da allocare in ogni strato (regione) che è funzione del numero di lavoratori totali in ogni regione, della variabilità del fenomeno intra strato, e di una funzione costo che alloca i soggetti in funzione:

1. della velocità di contagio (R_0 regionale)
2. del numero di contagi osservati nella settimana precedente alla rilevazione.
3. dell'età media dei lavoratori nella regione

Una frazione di soggetti maggiore verrà allocata per R_0 più alti, nel caso in cui una numerosità di contagi più elevata sia stata osservata nella settimana precedente, e per le regioni con un'età media dei lavoratori più elevata.

Ad esempio, si assuma che il campione di 13864 lavoratori fosse stratificato in 2 regioni, A e B. La regione A ha, ad esempio, 1.000.000 lavoratori in totale come la regione B.

- Si assume che la regione A abbia un R_0 pari a 2 con 1000 contagi nella settimana precedente e un'età media dei lavoratori di 45 anni.
- Per la regione B si registra invece un R_0 pari a 1 con 100 contagi e un'età media dei lavoratori di 30 anni.

Il valore costo per la regione A è uguale a c_A , per la regione B è uguale c_B .

Assumendo una variabilità conservativa per una proporzione di p , e applicando la formula di allocazione precedentemente indicata, si allocherebbero il 74% (10 241) del campione nella regione A, e il 26% (3623) per la regione B.

La formula identificata permette di controllare tramite tampone un maggior numero di soggetti a seconda dell'evoluzione del profilo di rischio definito in base al numero e alla velocità del contagio, considerando anche un incremento del numero di tamponi per le realtà che coinvolgono lavoratori nelle fasce più avanzate di età e dunque più a rischio.

Allocazione del campione entro diverse le realtà aziendali

Una volta allocate le numerosità campionarie a livello regionale, il numero di lavoratori da campionare per sottoporre a tampone entro l'azienda sarà determinato per allocazione proporzionale rispetto al numero di soggetti che vi lavorano. In questo caso funzione di allocazione a livello regionale sarà la seguente[2]:

rappresenta la numerosità da allocare nella k -esima azienda della regione K la quale dipende dal numero totale di lavoratori che sono assunti nell'azienda k -esima (n_k) rispetto al totale dei lavoratori che sono censiti nella regione k (N_k).

Ad esempio, se nella regione A, nell'azienda a ci sono 10000 lavoratori su 1.000.000 (1%), allora su un campione di 10241 ne verranno allocati 102 all'azienda a .

Referenze

1. R Core Team (2019) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.; Wiley: New York, 1977; ISBN 978-0-471-16240-7.

2. Cochran, W.G. Sampling techniques; Wiley series in probability and mathematical statistics; 3d ed.; Wiley: New York, 1977; ISBN 978-0-471-16240-7.

C) Esecuzione dei tamponi (prelievo)

L'esecuzione del tampone nasofaringeo deve essere effettuato da personale pratico della manovra (che risulta abbastanza fastidiosa in quanto lo scovolino deve essere spinto molto verso l'alto)

Anche il tampone orofaringeo necessita di una conoscenza precisa delle zone di mucosa più idonee.

Uno stage di mezza giornata presso centri già validati è necessario per insegnare all'infermiere o al medico inesperto la tecnica esatta, per ottenere la massima accuratezza nel prelievo del materiale e garantire quindi la massima esattezza dell'esame.

Il prelievo comporta la presenza di un medico (ed è razionale che questi sia il medico aziendale) e di un infermiere

La maggior parte dei medici aziendali *si avvalgono* di strutture di laboratorio private, spesso convenzionate, per l'esecuzione degli esami del sangue, che svolgono i prelievi presso la sede aziendale. Le aziende di medicina del lavoro sono attrezzate con camper e squadre di infermieri che svolgono le attività presso le aziende. A loro potrebbe essere affidata la raccolta dei tamponi in situ, sotto il controllo del medico aziendale che potrebbe organizzare, autonomamente o con l'ausilio della stessa azienda di medicina del lavoro, l'accettazione e la parte burocratica dell'operazione.

Un team efficiente è in grado di eseguire 50/60 tamponi ora in media.

Le possibili rare complicanze (epistassi e riflessi vasovagali possono essere risolte dal medico aziendale in loco lascia viceversa ancora a desiderare per quanto riguarda la ricerca degli individui venuti a contatto con persone infette asintomatiche individuate ma persino con malati sintomatici (è probabile che la ricerca dei contatti possa essere agevolata dal programma app Immuni).

D) COSTI Start up

Logistica e strumentazione

La maggior parte degli strumenti possono essere acquisiti con formule di noleggio o comodato d'uso con garanzia dei consumi materiali (compresa assistenza e manutenzione).

Personale/anno

Materiali /anno

Altro

E) Finanziamento

Confindustria, le varie associazioni di categoria e le forze trainanti dell'economia le fondazioni bancarie non si sottrarrebbero a mio avviso ad un autorevole invito a collaborare ad un progetto mirato. Non sarebbe nemmeno necessario evidenziare il vantaggio insito nella possibilità di poterlo utilizzare per la proposta di un inserimento di una poderosa ed essenziale integrazione agli accordi sulla sicurezza nel lavoro siglata con i sindacati il 16 marzo ed aggiornata alla fine di aprile.

CRITICITA'

E' chiaro che il test diagnostico rtPCR non è perfetto, come spesso succede in medicina. Le critiche più frequenti riguardano il fatto che la sicurezza è pari al 98% e che costituisce un'istantanea fotografando lo stato attuale della persona indagata, la risposta fa riferimento non all'individuo ma a considerazioni statistiche, In altri termini esaminando 100 persone infette 95 saranno positive oggi ma 5 saranno negative e positive domani. Su 100 persone in grado di contagiarne come minimo altrettante, 95 saranno messe in quarantena e solo 5 resteranno in circolazione a veicolare il virus.

a) Esecuzione dei tamponi (prelievo). L'esecuzione del tampone nasofaringeo/orofaringeo è considerato da molti (ma non tutti) un "atto medico". Una possibile soluzione è quella di coinvolgere per alcuni mesi gli specializzandi (circa 35.000) ed i medici abilitati in attesa di definire il loro successivo percorso formativo (altri 9.000). Si tratta di almeno 40.000 professionisti laureati ed abilitati che se supportati da un collega o da un infermiere (o uno studente di operatori sanitari a tutti i livelli inclusi quelli che lavorano nei poliambulatori, studi medici privati, etc.

6) forze dell'ordine

7) servizi essenziali (farmacie, supermercati, sportelli bancari, trasporto come tassisti, piloti, etc.)

infermieristica o di ostetricia o altro) sono in grado di formare delle coppie ognuna delle quali può fare 20 tamponi all'ora (è quello che stiamo facendo a Trieste) cioè almeno 120 tamponi al giorno. Se ogni giorno abbiamo 20.000 coppie/teams a fare test significa una potenzialità di circa 2.5 milioni di tamponi al giorno. Per il trasporto delle coppie/teams che eseguono i tamponi a domicilio o nei luoghi deputati si può utilizzare il supporto dell'esercito.

b) Analisi dei tamponi in laboratorio e refertazione. La procedura di analisi prevede tre fasi: i) inattivazione con un buffer di lisi (soluzione chimica) la cui produzione (in litri) può essere fatta da qualsiasi laboratorio di chimica (vedi quanto fatto in Toscana e dall'IFN con lo Spallanzani a Roma), ii) un'estrazione dell'RNA virale che può essere fatta utilizzando procedure molto semplici che non richiedono particolari reagenti (vedi protocollo Curcio) e iii) una reazione di Real Time-PCR ben conosciuta da chi esegue procedure di genetica molecolare e che viene condotta su strumenti largamente diffusi nei laboratori sia accademici che ospedalieri. Pertanto si può organizzare una rete capillare sul territorio nazionale con il coinvolgimento dei laboratori accademici (chiamiamoli spoke) sotto la supervisione di un laboratorio "hub" ospedaliero che garantirebbe i controlli di qualità nonché i corretti standard operativi. Il personale accademico comprenderebbe ricercatori, assegnisti, dottorandi, e tecnici. Inoltre possono essere coinvolti, sempre come spoke, i laboratori privati. La cerniera tra Sanità pubblica e mondo accademico/laboratori privati potrebbe essere costituita, almeno in parte, dagli ospedali IRCCS (51 sul territorio nazionale di cui 21 pubblici e 30 privati) cui potrebbero venire assegnati compiti di gestione e coordinamento. Si potrebbe pertanto realizzare una rete costituita da un centro di coordinamento regionale, almeno un hub operativo per provincia cui sono legati una serie di spoke (laboratori accademici e laboratori privati). I tempi di processamento del tampone sono di circa 3 ore e mezza tra lisi, estrazione e reazione Real-Time PCR. Pertanto ogni strumentazione RealTime è in grado di processare circa 400 (4 x96) tamponi al giorno (ma 700 lavorando h24). Considerando un numero minimo di 5.000 strumenti già disponibili nei laboratori italiani significa una capacità minima di processamento di almeno 2.000.000 di tamponi. A questi vanno aggiunti quelli processabili con strumentazione totalmente robotizzata (2500-3000 tamponi al giorno per almeno ciascun strumento già disponibile nei laboratori).

C) Popolazione di riferimento (target). Affinché la strategia sia efficace dobbiamo avere la capacità di monitorare tutta la popolazione attiva italiana (circa 38.6 milioni di persone) ad iniziare dalle seguenti categorie:

- 8) operatori sanitari a tutti i livelli inclusi quelli che lavorano nei poliambulatori, studi medici privati, etc.
- 9) forze dell'ordine
- 10) servizi essenziali (farmacie, supermercati, sportelli bancari, trasporto come taxisti, piloti, etc.)
- 11) dipendenti pubblici e privati (circa 18.1 milioni)
- 12) pubblico che si reca, a vario titolo, presso tutti i luoghi in cui operano i soggetti indicati al punto 1 (con tampone eseguito nelle 24-48 ore prima della vista)
- 13) tutti i contatti di coloro che risulteranno positivi al test

Costi: Il costo per ogni test comprensivo di tutto (tampone + lisi/estrazione/ + real-time PCR) non supera i 15 euro. Molte aziende hanno dato la propria disponibilità a sostenere le spese per l'esecuzione dei tamponi/test ai propri dipendenti con finanziamenti in grado di coprire all'incirca la metà del costo totale dell'operazione. Inoltre le aziende hanno dato la loro disponibilità ad acquistare direttamente e gestire con i loro magazzini i reattivi necessari facilitando ulteriormente il raggiungimento degli obiettivi previsti in un breve lasso di tempo.

Questa strategia emergenziale ovviamente solleva alcune problematiche di tipo normativo/giuridico quali ad esempio l'autorizzazione per il personale accademico di eseguire test diagnostici sotto la supervisione di un laboratorio pubblico, l'assicurazione professionale e quella da infortunio per gli specializzandi e gli studenti coinvolti nelle attività, la certificazione di qualità dei reattivi necessari ed infine la responsabilità del personale medico deputato alla convalida e refertazione del dato finale. Si tratta di problematiche facilmente superabili con apposito decreto legge.