



OPEN ACCESS

A CURA DI
Shailendra Saxena,
Università medica di Re Giorgio, India

REVISIONATO DA
Auriel Willette,
National Institute on Aging (NIH),
Stati Uniti
Christine Dupont,
Université Catholique de Louvain, Belgio

*CORRISPONDENZA
Michael Günther
✉ s7gumi@uni-jena.de

RICEVUTO 12 marzo 2025
ACCETTATO 15 settembre 2025
PUBBLICATO 13 ottobre 2025

CITAZIONE
Günther M, Rockenfeller R e Walach H (2025)
Calibrazione dell'acido nucleico (PCR) mediante test
anticorpali (IgG) in Germania: stima del decorso delle
infezioni da SARS-CoV-2.
Front. Epidemiol. 5:1592629. doi:
10.3389/fepid.2025.1592629

COPYRIGHT
© 2025 Günther, Rockenfeller e Walach. Questo è un
articolo open access distribuito secondo i termini
della [Licenza Creative Commons Attribuzione \(CC BY\)](#)
L'uso, la distribuzione o la riproduzione in altri
forum è consentito, a condizione che vengano citati
l'autore/gli autori originali e il/i titolare/i del
copyright e che venga citata la pubblicazione
originale su questa rivista, in conformità con la
prassi accademica accettata. Non è consentito alcun
uso, distribuzione o riproduzione che non sia
conforme a questi termini.

Calibrazione dell'acido nucleico (PCR) mediante test anticorpali (IgG) in Germania: stima del decorso delle infezioni da SARS-CoV-2

Michael Günther^{1,2*}, Robert Rockenfeller³ e Harald Walach^{4,5}

¹Biofisica computazionale e biorobotica, Istituto per la modellazione e la simulazione dei sistemi biomeccanici, Università di Stoccarda, Stoccarda, Germania, ²Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Germania, ³Mathematisches Institut, Universität Koblenz, Coblenza, Germania, ⁴Change Health Science Institute, Basilea, Svizzera, ⁵Next Society Institute, Università Kazimieras Simonavičius, Vilnius, Lituania

In Germania, un consorzio di laboratori accreditati (ALM) ha eseguito circa il 90% di tutti i test di reazione a catena della polimerasi (PCR) per la sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) durante la pandemia di COVID-19 (da marzo 2020 a gennaio 2023), e ha anche condotto test sierologici di massa per gli anticorpi IgG fino a maggio 2021. Abbiamo analizzato gli andamenti temporali settimanali osservati dall'ALM delle frazioni positive ai test PCR e IgG, adattando con il metodo dei minimi quadrati una semplice funzione del primo all'andamento del secondo. Nello specifico, dimostriamo che ridimensionando e spostando la somma cumulativa delle precedenti frazioni positive alla PCR si riproduce efficacemente l'andamento temporale della frazione positiva alle IgG. Il valore di 0,14 trovato per il parametro di ridimensionamento adattato significa che solo il 14% di coloro che sono risultati positivi al test PCR è stato effettivamente infettato dal SARS-CoV-2. Questo adattamento dei parametri implica inoltre che un quarto della popolazione tedesca fosse già portatore di anticorpi IgG da infezioni naturali nel sangue a cavallo tra il 2020 e il 2021. Per verificare questo adattamento utilizzando una seconda analisi indipendente, abbiamo tratto dalla letteratura il rapporto specifico per la Germania di 1:10 per il rapporto tra un test PCR positivo e il corrispondente numero di persone effettivamente infette da SARS-CoV-2, e con ciò abbiamo stimato l'andamento temporale di quest'ultimo all'interno della popolazione tedesca. Gli andamenti di tutte e tre le frazioni, ovvero sia i positivi alle IgG osservati e quelli stimati in base al fit, sia gli infetti stimati in base al fit, si sono allineati bene tra loro nel periodo compreso tra l'inizio di dicembre 2020 e maggio 2021. Gli andamenti estrapolati di entrambe le frazioni stimate in base al fit, ovvero quelli dei positivi alle IgG e degli infetti, si allineano bene o perfettamente con la frazione positiva alle IgG (92%) riportata dal Robert Koch Institute alla fine del 2021.

PAROLE CHIAVE

malattie infettive, epidemiologia, dinamiche epidemiche, COVID-19, sierologia

1 Introduzione

La pubblicazione dei risultati settimanali dei test di reazione a catena della polimerasi (PCR) fornisce un segnale risolto nel tempo del rilevamento di materiale genetico virale in una popolazione, ma non quantifica direttamente l'esposizione cumulativa. Qui, ci chiediamo: in che misura un segnale PCR-positivo sommato può essere calibrato per riprodurre la traiettoria di sieroprevalenza delle IgG osservata (ovvero, il segnale IgG-positivo)? Affrontiamo questo problema con due modelli complementari e minimali: (i) un adattamento ai minimi quadrati che scala l'esposizione cumulativa

(ii) una frazione settimanale positiva alla PCR per abbinare le frazioni IgG positive e (iii) una conversione, basata sui parametri della letteratura, dal conteggio dei test PCR positivi a un numero stimato di infetti nella popolazione. Questi approcci sono semplici per definizione, al fine di massimizzare la trasparenza e l'interpretabilità.

Rilevare, tramite amplificazione, sequenze specifiche di acidi nucleici di geni virali mediante test di PCR quantitativa in tempo reale con trascrizione inversa da un tampone mucoso di una persona selezionata dimostra la presenza di materiale genetico virale a livello della barriera epitelio-mucosa, ovvero nel muco che ricopre l'esterno delle cellule epiteliali, all'interno di queste cellule o in entrambi gli strati. Il materiale virale attivo che entra nel muco o nelle cellule epiteliali può essere legato e probabilmente già neutralizzato dagli anticorpi IgA, che vengono prodotti continuamente dall'organismo (1). Gli anticorpi IgA sono di gran lunga la classe di anticorpi più diffusa, essendo l'anticorpo Ig predominante sulla barriera epitelio-mucosa e circolando costantemente nel sangue, formando così parte del sistema immunitario umorale. Se su violazione la barriera epitelio-mucosa – “violazione” che significa l'invasione dell'organismo di una persona da parte di materiale virale attivo – un aumento della concentrazione di IgA può anche essere rilevato come una risposta nel sangue ed è terminologia scientifica comune dire che “la persona è stata infettata” (2). Nella maggior parte dei casi di infezione, in particolare quando si manifestano i sintomi, gli anticorpi IgG diventano rilevabili anche nel sangue (3) come risposta immunitaria secondaria, che è in qualche modo ritardata rispetto all'attività delle IgA a livello della barriera epitelio-mucosa. Infatti, come conseguenza naturale dell'infezione, il sistema immunitario innesca una moltitudine di risposte, una delle quali è, oltre alla presenza permanente di anticorpi IgA sia a livello della barriera epitelio-mucosa che nel sangue, la produzione e la secrezione nel flusso sanguigno (come parte del sistema immunitario umorale) di anticorpi IgM in risposta all'invasione virale dell'interno del corpo (ovvero in caso di infezione). La produzione e la secrezione di anticorpi IgG (insieme ad altri due: IgD e IgE) avviene quindi con un ritardo di alcuni giorni rispetto a quella degli anticorpi IgM. La presenza di anticorpi IgG nel sangue è rappresentativa dello stato di salute dell'organismo. memoria immunologica delle infezioni.

Prendendo dati da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2; famiglia Coronaviridae, genere Betacoronavirus) come esempio recente, nei casi più gravi di malattia, gli anticorpi IgG diventano rilevabili circa 2 settimane dopo l'infezione, vale a dire, durante la seconda settimana dopo l'insorgenza dei sintomi (3); nei casi più lievi, possono essere necessarie fino a 4 settimane dopo l'infezione (4, Figura supplementare 1). Secondo un altro studio (5), che ha eseguito il test IgG circa sei mesi dopo, probabilmente con una sensibilità maggiore rispetto a Rijkers et al. (4), anche nei casi con sintomi solo lievi o moderati, una risposta immunitaria era rilevabile per almeno 36 settimane dopo l'infezione naturale e gli anticorpi IgG rimanevano rilevabili fino a un anno in almeno il 90% degli individui SARS-CoV-2-IgG-positivi infetti naturalmente (6). Di conseguenza, nel corso di un'epidemia virale, la percentuale di persone in una popolazione che presentano anticorpi IgG nel sangue indica la quota cumulativa della popolazione che è stata precedentemente infettata o vaccinata. In altre parole, se un campione selezionato casualmente del gruppo all'interno della popolazione è testato per gli anticorpi IgG,

poi il frazionedi quel gruppo mostrando anticorpi IgG, cioè, coloro che sono IgG-positivo, riflette il numero totale di persone infette fino a 2 settimane (o anche 7 giorni) prima (7).

Dopo l'emergere del SARS-CoV-2 alla fine del 2019, i test PCR (8) per il materiale genetico specifico del virus nel muco nasofaringeo è diventato il gold standard diagnostico globale. È interessante notare che i test PCR rilevano semplicemente il presenza di frammenti di materiale genetico virale, non necessariamente un'infezione attiva. Tuttavia, si può presumere che il rilevamento di materiale virale a livello della barriera epitelio-mucosa sia correlato a una certa probabilità di infezione. Pertanto, la frazione IgG-positiva a livello di popolazione in un dato momento del test dovrebbe essere approssimativamente proporzionale a la somma cumulativa delle frazioni di individui risultati positivi al test PCR fino a 2 settimane prima del test IgG. Questa approssimazione è corretta solo se ogni persona positiva al test PCR risulta positiva una sola volta durante il periodo analizzato; in altre parole, PCR positivi casidovrebbe approssimarsi molto persone. In effetti, forti prove quantitative da uno studio precedente di alcuni degli autori attuali (9, Sezione 2.4) indica che i test multipli non erano diffusi prima della tarda estate del 2021, vale a dire oltre il periodo di tempo principalmente analizzato qui (vedere Sezione 2).

Studiare la relazione tra risultati PCR e IgG è fondamentale, poiché i conteggi PCR-positivi sono stati ampiamente interpretati come indicatori di infezioni reali e hanno costituito la base per le decisioni di politica sanitaria pubblica. È quindi importante evidenziare due fonti note di risultati PCR falsi positivi. In primo luogo, uno studio (10,) ha scoperto che il test PCR della Charité ha prodotto risultati positivi sui controlli dell'acqua a valori di soglia del ciclo (CT) compresi tra 36 e 38. In secondo luogo, secondo il teorema di Bayes, il tasso di falso i positivi aumentano quando la prevalenza della malattia diminuisce, a causa della specificità del test inferiore al 100%. Inoltre, gli individui i cui test PCR richiedono valori CT superiori a 30 non sono comunemente considerati infettivi (11, 12), mentre in pratica molti test sono stati condotti con valori CT fino a 40 (13, 14), (15, Supplemento: CT 37), (16, CT 38), e anche più in alto (8, CT=45).

In breve, un test PCR fornisce un istantaneo di un individuo esposizione attuale al materiale genetico virale negli strati più esterni del corpo. In termini epidemiologici, la frazione PCR-positiva può essere interpretata come un indicatore (proporzionale ma non uguale) dell'incidenza normalizzata delle infezioni virali, in particolare di SARS-CoV-2 in questo caso. Contrariamente alla definizione di “incidenza” In IL tedesco Infezione Protezione Atto § 28a(3) (“Infektionsschutzgesetz”), questa frazione non dipende dal numero assoluto di test condotti (supponendo invariate condizioni di test, sebbene possano verificarsi effetti di selezione, ad esempio tramite targeting), ed è quindi un indicatore più robusto della frequenza delle infezioni. In altre parole, quando normalizzata al numero di test, l'incidenza identifica il denominatore come il numero variabile di persone testate, piuttosto che una dimensione fissa del gruppo (ad esempio, la popolazione di un distretto). Sebbene questo aggiustamento non affronti i bias di preselezione (ad esempio, i test basati sui sintomi), tali bias influenzano la rappresentatività di qualsiasi frazione di positività al test; questo problema è discusso di seguito. Al contrario, i test IgG specifici per virus valutano se un virus specifico ha precedentemente infettato l'individuo (entro una finestra di memoria che va da mesi ad anni); anche la vaccinazione, in genere, induce sia IgM che IgG.

produzione. Di conseguenza, la frazione IgG-positiva riflette la quota della popolazione che è stata precedentemente infettata o vaccinata e quindi serve come prova della risposta immunitaria collettiva. Matematicamente, la frazione IgG-positiva in un dato momento dovrebbe essere proporzionale all'incidenza accumulata di PCR-positivi, almeno durante il primo anno dopo l'emergenza del virus. Questo ignora il piccolo margine di errore dovuto alle limitazioni di sensibilità del test IgG (17), che vanno dall'80% all'81% (18), dall'83% all'86% (7), 91% (19), 97,5% (6), e fino al 100% (20), e tiene conto anche degli eventi di sieroconversione "negativi" (16,21,22), con Entrambifattori che causano la sottostima dei reali tassi di infezione.

Di conseguenza, come obiettivo principale di questo studio, esaminiamo in che misura l'incidenza normalizzata PCR-positiva osservata, che funge da istantanea settimanale della rilevazione virale nella popolazione, si adatti alla frazione normalizzata IgG-positiva osservata (e potenzialmente rappresentativa della popolazione), che riflette la memoria del sistema immunitario delle infezioni passate. Entrambi i set di dati si basano su misurazioni riportate dagli stessi laboratori accreditati dall'autorità. Per indagare questa relazione, applichiamo un adattamento ai minimi quadrati utilizzando due parametri per modellare la connessione tra le frazioni PCR-positive e IgG-positive attraverso una semplice funzione fenomenologica (modello 1), ottenendo di fatto una calibrazione epidemiologica. In una seconda fase, indipendente, utilizziamo la serie temporale dei conteggi grezzi PCR-positivi osservati insieme a tre valori di parametro tratti dalla letteratura per stimare la traiettoria della frazione effettivamente infetta all'interno dell'intera popolazione tedesca (modello 2). Questo secondo approccio presuppone che la frazione IgG-positiva sia un indicatore pratico delle infezioni precedenti e quindi serve a convalidare i risultati del modello 1.

2 Materiali, metodi e risultati

Abbiamo esaminato la relazione settimanale tra la somma cumulativa della frazione di conteggi positivi ai test PCR e la corrispondente frazione di conteggi positivi ai test IgG nel periodo specifico da metà marzo 2020 alla fine del 2021 in Germania. I dati sono stati ottenuti da una pagina web (23), dove un consorzio di laboratori medici (Akkreditierte Labore in der Medizin eV, ALM (Berlino, Germania) ha riportato i risultati settimanali dei test PCR e IgG dei laboratori di analisi tedeschi, inclusi sia i numeri assoluti che le percentuali di risultati positivi. Il set di dati ALM è costituito da conteggi aggregati settimanali, ovvero le informazioni demografiche riportate non sono state stratificate, ad esempio, per età o sesso. È interessante notare che la fonte di dati online (23) non è più disponibile. Solo alcune parti del set di dati IgG sono ancora accessibili tramite (24), principalmente sotto forma di tabelle stampate occasionalmente incluse nei briefing stampa, e solo fino all'ultima settimana di calendario (#53) del 2020. Tuttavia, in precedenza abbiamo estratto e salvato il set di dati completo come visualizzato nei pannelli grafici interattivi online (23); viene fornito in termini di due file separati (rispettivamente dati PCR e IgG) come [Materiale supplementare \(25\)](#).

Il consorzio ALM ha condotto ininterrottamente circa il 90% di tutti i test PCR in Germania (24). I conteggi totali settimanali dei test vengono visualizzati in [Figura 1A](#) (quadrati turchese scuro)

rispetto alle settimane di calendario (cws), dove $cwX(Y)$ indica la settimana di calendario X nell'anno Y, ad esempio, $cw10(2020)$, che si riferisce alla settimana che termina l'8 marzo 2020. Il numero settimanale corrispondente di test PCR che producono risultati positivi è mostrato come quadrati turchese chiaro. Il numero settimanale totale di test IgG e quelli risultati positivi sono tracciati come cerchi magenta scuro e magenta chiaro, rispettivamente, in [Figura 1A](#). I rapporti di positività settimanali osservati da ALM, ovvero le frazioni di test PCR e IgG positivi rispetto al totale dei test condotti, sono mostrati come percentuali in [Figura 1B](#): i quadrati turchesi indicano la frazione PCR-positiva, mentre i cerchi magenta indicano la frazione IgG-positiva.

Di seguito, introduciamo due modelli complementari e minimi, con equazioni semplici e quindi trasparenti: uno (modello 1) che ridimensiona la frazione cumulativa settimanale positiva al PCR per adattarla alle frazioni IgG positive e uno (modello 2) che converte, con parametri noti per la Germania dalla letteratura, i conteggi dei test PCR positivi in un numero stimato di persone infette.

Oltre a mostrare le due frazioni di test positive in [Figura 1B](#), viene anche tracciata la traiettoria della somma cumulativa delle frazioni PCR-positive precedenti, ridimensionata da un moltiplicatore per adattarsi al meglio alla frazione IgG-positiva osservata dall'ALM; questa somma e ridimensionamento è la nostra prima delle due semplici stime del modello: modello 1. Per stimare la frazione IgG-positiva a un dato cw tramite il modello 1 ([Equazione 1](#)), le frazioni PCR-positive delle settimane precedenti vengono sommate fino a 2 settimane prima di quella settimana. Questa somma viene quindi scalata di un fattore P_{PCR} e un offset O_{IgG} viene aggiunto, che rappresenta la frazione IgG-positiva 2 settimane dopo l'inizio della sommatoria. La frazione IgG-positiva modellata nella settimana di calendario cw è quindi data da (modello 1)

$$F_{IgG,cw} = \frac{1}{O_{IgG}} \left(\sum_{i=0}^{2} F_{PCR,cw-i} \right) P_{PCR} \quad (1)$$

Qui, $F_{PCR,cw}$ è la frazione PCR-positiva nella settimana solare cw , con $N_{PCR,cw}$ e $N_{PCRpos,cw}$ che rappresentano rispettivamente i conteggi settimanali dei test PCR effettuati e di quelli che hanno prodotto risultati positivi. La somma in [Equazione 1](#) inizia a $cw=8$ (vedi fine di questo paragrafo), quindi richiede $cw \geq 8$, cioè $cw \geq 10$. [Equazione 1](#) presuppone che gli anticorpi IgG diventino rilevabili 2 settimane dopo l'infezione e che i dati PCR positivi siano disponibili a partire da $cw=8(2020)$ ($cw=8$).

In [Equazione 1](#), O_{IgG} denota il stimato della frazione IgG-positiva a $cw=10(2020)$, cioè, $F_{IgG,cw=10}$. Il simbolo $F_{IgG,cw}$ rappresenta il stimato della frazione IgG-positiva per la settimana solare cw. Le frazioni IgG-positive $F_{IgG,cw} = \frac{N_{IgGpos,cw}}{N_{IgG,cw}}$ osservate per ogni cw sono derivati dai conteggi settimanali dei test IgG $N_{IgG,cw}$ e $N_{IgGpos,cw}$. Utilizzando la funzione "lsqnonlin" in MATLAB (versione R2024b, The MathWorks, Natick, MA, USA), la sequenza stimata $F_{IgG,cw}$ definito in [Equazione 1](#) è stato adattato ai minimi quadrati la sequenza osservata $F_{IgG,cw}$, ottimizzando i parametri O_{IgG} e P_{PCR} .

L'ALM ha riportato il suo primo punto dati PCR nel $cw=11(2020)$, la settimana conclusasi il 15 marzo 2020. Per catturare l'intera portata dell'ondata iniziale di SARS-CoV-2, abbiamo estrapolato linearmente i dati

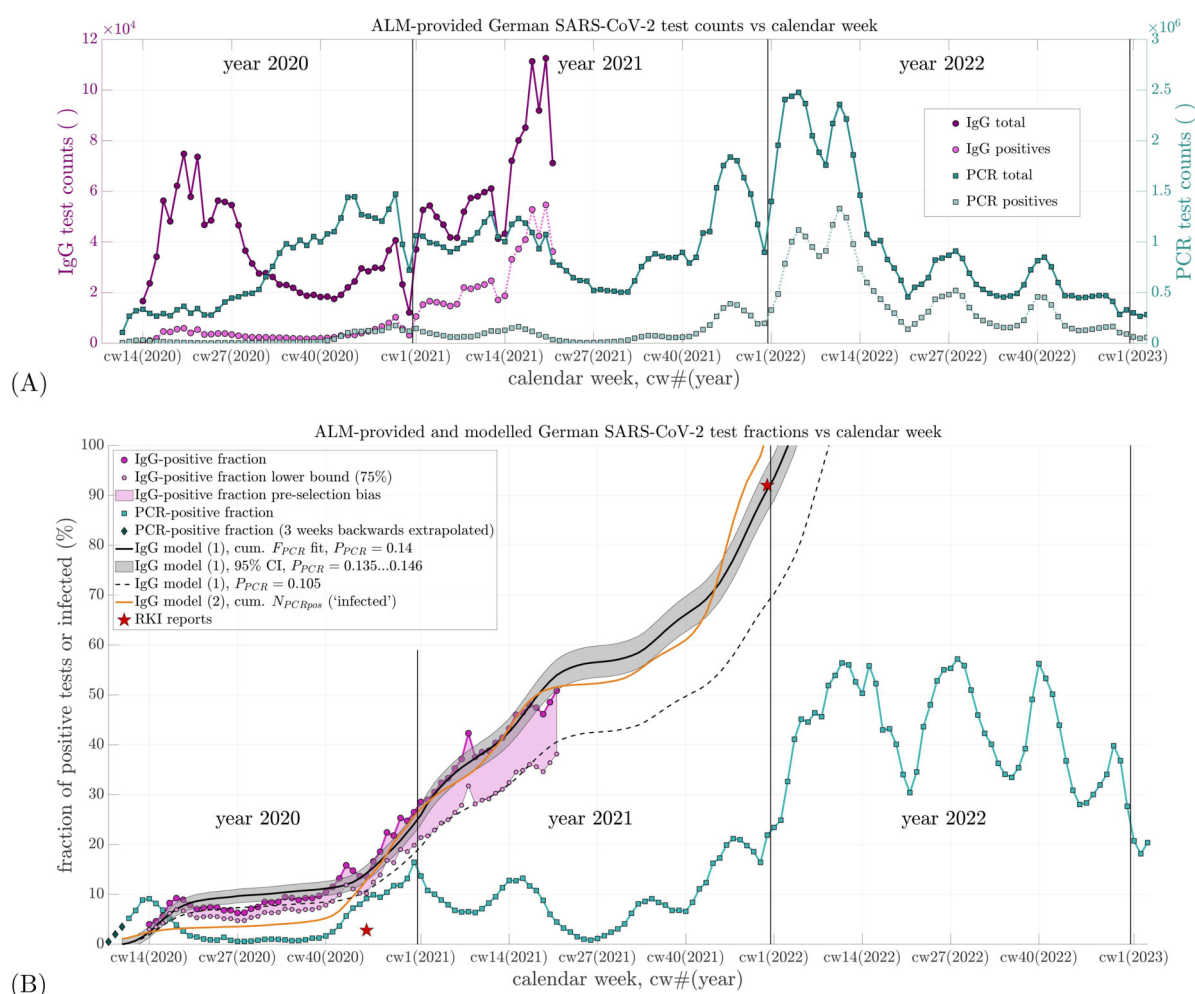


FIGURA 1

(UN)Conteggi settimanali del totale dei test PCR e anticorpi IgG per SARS-CoV-2 condotti da ALM Laboratories in Germania dal 2020 al 2022, insieme alla rispettiva quota positiva. L'asse verticale sinistro si applica ai conteggi dei test IgG; l'asse verticale destro si applica ai conteggi dei test PCR. L'asse temporale (ascisse) inizia dalla settimana di calendario 08 del 2020 [cw08(2020)], che si applica anche alla sottofigura (B). (B)Percentuali di positività (frazioni di test positivi rispetto al totale dei test) calcolate dai dati in (UN)sono mostrati sia per i test PCR che per quelli IgG, rappresentati rispettivamente dalla prima e dalla quarta voce nella legenda. La seconda e la terza voce rappresentano una stima del limite inferiore della frazione IgG-positiva, visualizzando la potenziale incertezza dei dati dovuta agli effetti di preselezione (ad esempio, test basati sui sintomi). Un fattore di bias potenziale massimo del 75% è stimato sulla base di Tancredi et al. (33, Figura 2). Il quinto elemento mostra tre punti dati retro-estrapolati linearmente che estendono la frazione PCR-positiva a cw08(2020). Il sesto elemento (linea nera) rappresenta la frazione IgG-positiva più adatta in base aEquazione 1usando $P_{PCR}0.14$. Il settimo elemento (area ombreggiata in grigio) corrisponde all'intervallo di confidenza del 95% attorno a questo adattamento ottimale. L'ottavo elemento (linea tratteggiata nera) mostra l'adattamento alla stima IgG-positiva del limite inferiore utilizzando $P_{PCR}0.105$. La nona voce (linea arancione) mostra la frazione stimata di individui infetti da SARS-CoV-2 secondoEquazione 2, con tre dei quattro parametri derivati dalla letteratura e un valore iniziale (non sensibile) ragionevolmente assunto come rappresentativo dei livelli precoci di infezione. Il decimo elemento (stelle rosse) indica due stime di prevalenza IgG-positive (o infezione) riportate dall'RKI (31,32,34,35).

Frazione PCR-positiva $F_{PCR,i0}$ per 3 settimane: cw8(2020) [fine: 23 febbraio]: 0,005; cw9(2020) [fine: 1 marzo]: 0,02; cw10(2020) [fine: 8 marzo]: 0,035 [vedi diamanti grigio scuro inFigura 1B, etichettato "frazione PCR-positiva (estrapolata a 3 settimane indietro)"], il che implica che la frazione PCR-positiva era molto bassa o trascurabile fino a cw7(2020).

Il nostro parametro principale che si ricava dall'adattamento Equazione 1ai dati IgG osservati $F_{IgG,i0}$ era $P_{PCR}0.14$ (intervallo di confidenza, CI: 0.135–0.146). Ciò suggerisce che, in media, solo circa il 14% di coloro che sono risultati positivi al test PCR erano effettivamente infetti. L'offset adattato $O_{IgG,i0}$ era0.001, cioè, 0.1% $\pm$ 0 (CI: 0.1% a 0.9%). Con $P_{PCR}0.14$, il modello

stima $F_{IgG,cw}$ [Figura 1B, linea nera: "Modello IgG (1), cum. F_{PCR} adatto, $P_{PCR}0.14$ "] si adatta ai punti dati IgG osservati dall'ALM F $F_{IgG,i0}$ (cerchi magenta: "frazione IgG-positiva"). Il residuo medio per campione (ovvero l'errore quadratico medio su 61 campioni) era del 2,2%.

Questo modello 1 stima $F_{IgG,cw}$ consente inoltre l'estrapolazione oltre i dati ALM IgG, che terminano a cw21(2020), estendendosi fino all'inizio del 2022 quando la frazione IgG-positiva modellata raggiunge 1. Il risultato $P_{PCR}0.14$ implica che solo uno su circa sette individui PCR-positivi sia stato effettivamente infettato. Questa interpretazione si basa su una chiaveassunzione,fatto a causa della mancanza di prioriconoscenza dei criteri di selezione

per il test IgG: noiassumere,per il momento, che quelli testati per IgG sono stati selezionati tra quelli precedentemente testati tramite PCR. Tuttavia, come discusso nella Sezione3.1, questa ipotesi è quasi certamente errata. In realtà, la frazione IgG-positiva riportata dall'ALM è quasi rappresentativa della popolazione, il che conferisce ulteriore trasparenza all'analisi in Equazione 1Il bias di preselezione insito nei test PCR rimane quindi non quantificato, ma è efficacemente incapsulato dal fattore di proporzionalità P_{PCR} in senso fenomenologico.

Di conseguenza, che si presuma che gli individui sottoposti al test IgG siano stati selezionati dalla popolazione sottoposta al test PCR o che fossero ampiamente rappresentativi della popolazione, il risultato rimane lo stesso: solo circa il 14% di tutti gli individui PCR-positivi è risultato effettivamente infetto da SARS-CoV-2, secondo i dati ALM. Ciò vale indipendentemente dalla mancanza di trasparenza dei criteri di preselezione per gli individui sottoposti al test PCR (ad esempio, precedenti a un test antigenico, tracciati dai contatti o con sintomi clinici) e dal fatto che gli individui sottoposti al test IgG siano molto probabilmente pazienti dei medici di base che hanno chiesto informazioni sul loro stato immunitario, ma che siano evidentemente quasi rappresentativi della popolazione (vedere la Sezione3.1).

In secondo luogo, abbiamo stimato utilizzando il modello 2 (Equazione 2) l'andamento temporale della frazione $F_{infezione, cw}$ di individui infetti da SARS-CoV-2 nell'intera popolazione tedesca ($N_{pop} \approx 83.5 \cdot 10^6$ abitanti). Per fare questo, abbiamo trasformato l'affermazione "Per ogni test PCR positivo, ci sono circa 10 infezioni effettive", che riassume i risultati empirici in Germania (26, $T_{uinfezione} \approx 10$) e Svizzera (27,28, $SEROCoV-POP: T_{uinfezione} \approx 11$) in un'altra semplice equazione (modello 2)

$$F_{infezione, cw} = O_{infettare, op} \cdot \frac{T_{uinfezione} \cdot P_{in orario}}{R_{ALM} \cdot N_{pop} \cdot N_{PCRpos, io, \cdot}}$$

InEquazione 2, i parametri sono i seguenti: $O_{infettare, op} \approx 0.01$ è la frazione basale presunta di individui infetti a $cw10(2020)$, $T_{uinfezione} \approx 10$ è la stima empirica del numero di infezioni per test PCR positivo, e $R_{ALM} \approx 0.9$ riflette la quota di ALM (90%) di tutti i test PCR in Germania (24). Questo valore di $T_{uinfezione} \approx 10$ è anche coerente con il rapporto approssimativo tra il tasso di mortalità per infezione (IFR) e il tasso di mortalità per caso (CFR) per la Germania: $CFR = IFR \approx 10$, con $CFR \approx 0.025$ (9, RPF nelle tabelle 3, 4) e $IFR \approx 0.0021-0.0025$ (29, "Germania" nella Tabella 4).

Dal 1942 (30), il rilevamento di anticorpi specifici per il virus è stato considerato il gold standard metodologico per confermare l'infezione. Di conseguenza,Equazione 2(modello 2) rappresenta un mezzo alternativo per stimare la frazione anticorpale positiva; rispetto aEquazione 1(modello 1), richiede come input solo i conteggi settimanali dei test PCR, anziché anche i conteggi dei test PCR positivi per l'assegnazione della frazione positiva. Pertanto, Equazione 2, con i suoi valori dei parametri presi come quelli univocamente numerabili o fenomenologicamente descrittivi dalla letteratura (tutti diversi dall'input aEquazione 1), comprende una prospettiva, un approccio metodico e possibilmente un potenziale significato nettamente diverso daEquazione 1. Può quindi essere considerato un approccio indipendente per convalidare il modello 1 (tramite l'output daEquazione 1) dal modello 2 (tramite l'uscita

daEquazione 2), sebbene, se lo si considera da una prospettiva puramente matematica,Equazioni 1E2condividono in parte gli stessi dati di input (la sequenza dei campioni settimanali dei conteggi dei test PCR). L'andamento temporale di $F_{infezione, cw}$ come stimato daEquazione 2è mostrato come una linea arancione inFigura 1Be etichettato "modello IgG (2), cum. $N_{PCRpos}('infetto')$." Da novembre 2020 in poi, la curva si trova approssimativamente al di sotto del 2%-6% rispetto alla frazione IgG-positiva osservata e alla stima adattata $F_{IgG, cw}$ dal modello 1. Da $cw46(2021)$ in poi, tuttavia, supera $F_{IgG, cw}$ come estrapolato verso la fine del 2021.

A cavallo tra l'anno 2021 e il 2022, il valore estrapolato di $F_{IgG, cw}$ raggiunge circa il 92%, in linea con il valore riportato dal Robert Koch Institute (RKI) (31,32). Nel frattempo, la frazione infetta modellata $F_{infezione, cw}$ raggiunge il suo massimo teorico del 100%. Il forte aumento di $F_{infezione, cw}$ alla fine del 2021 i risultati numerici dal picco nei conteggi dei test PCR positivi intorno al $cw47(2021)$, come mostrato inFigura 1AL'apparente raggiungimento del 100% suggerisce che, entro la fine del 2021, venivano condotti più test PCR per individuo, discostandosi dal presupposto di un solo test a persona. Le prove di questo fenomeno sono discusse nello studio di Rockenfeller et al. (9, Sezione 3.3; Tabelle 5, 6). Pertanto, la forte ascesa e l'eventuale sorpasso di $F_{IgG, cw}$ di $F_{infezione, cw}$ non può essere considerato un risultato affidabile. Tuttavia, considerando $F_{IgG, cw} \approx 0.92$ in $cw52(2021)$ e la traiettoria di $F_{infezione, cw}$ raggiungendo circa il 65% entro il $cw43(2021)$, stimiamo prudentemente che entro la fine del 2021, almeno l'85% della popolazione tedesca fosse stata infettata almeno una volta dal SARS-CoV-2, una cifra in stretto accordo con il 92% riportato dall'RKI.

Un'implicazione particolarmente degna di nota dei dati IgG adattati è (2) la velocità con cui la frazione IgG-positiva è aumentata durante la prima metà del 2021, in concomitanza con la campagna di iniezioni anti-SARS-CoV-2, con la frazione IgG-positiva in aumento a un tasso medio dell'1,1% a settimana. Questo tasso è stato in media dell'1,1% a settimana, corrispondente alla pendenza di un adattamento lineare ai minimi quadrati attraverso i 12 punti dati finali di $F_{IgG, io}$ [cioè, cerchi magenta fino a $cw21(2021)$ inFigura 1B]. Al contrario, durante le ultime settimane del 2020, prima dell'inizio della campagna di iniezioni anti-SARS-CoV-2, la pendenza della curva IgG-positiva osservata [da $cw45$ a $cw52(2020)$] era più ripida, con una media di circa l'1,8% a settimana, ed era interamente determinata da infezioni naturali.

3 Discussion

Di seguito sono elencati i principali risultati della nostra analisi:

- Adattando la frazione cumulativa PCR-positiva su scala (modello 1) delle persone sottoposte al test per SARS-CoV-2 alla traiettoria di sieroprevalenza SARS-CoV-2 osservata dall'ALM (ovvero, l'andamento temporale della frazione IgG-positiva) si ottiene $P_{PCR} \approx 0.14$ (IC 95%: 0,135-0,146) come fattore di calibrazione per la Germania. Ciò implica che circa solo un individuo tedesco su sette con un test PCR positivo presentava successivamente anticorpi IgG rilevabili, ovvero era effettivamente infetto da SARS-CoV-2.
- Un modello separato basato sul conteggio 2 utilizzando $T_{uinfezione} \approx 10$ e $R_{ALM} \approx 0.9$ produce una frazione infetta da SARS-CoV-2

traiettoria che è ampiamente coerente con la P_{PCR} -curva SARS-CoV-2-IgG-positiva su scala (vale a dire, con il modello 1), ed entrambe le stime del modello si avvicinano alla frazione IgG aggregata riportata dall'RKI di circa il 92% entro la fine del 2021.

- Le principali limitazioni sono la natura aggregata dei dati ALM (non sono disponibili strati di età o sesso) e il possibile (ma moderato nel suo effetto) bias di preselezione su chi è stato sottoposto al test IgG.

3.1 Sensibilità delle inferenze sul decorso delle infezioni nella popolazione: considerare il bias di preselezione nei test sulle persone

La nostra analisi dei dati e la loro interpretazione in questo studio hanno preso come dati i valori delle frazioni positive al test PCR riportati dall'ALM; questi dati riflettono intrinsecamente tutti i fattori di preselezione della strategia di test tedesca, come il test preferenziale su individui con sintomi o contatti noti con casi confermati. Per quanto a nostra conoscenza, non sono stati pubblicati dati per la Germania che consentano di quantificare questo bias di preselezione (certamente dipendente dal tempo) nei dati PCR osservati. Per "bias" intendiamo il rapporto tra la frazione di positività al test osservata e il valore teorico che si otterrebbe con un campionamento casuale realmente rappresentativo della popolazione. Un confronto rilevante può essere tratto dalle scuole belghe, dove i test mirati hanno introdotto un fattore di bias netto di circa 3, come mostrato confrontando la positività al PCR ("PR") tra tutti gli individui testati con quella nei sottogruppi sottoposti a screening casuale (36, Figura 4).

Partendo da questo, iniziamo affrontando un'ovvia obiezione alla stima diretta della percentuale di individui infetti da SARS-CoV-2 nella popolazione, correlando linearmente le frazioni positive alla PCR e alle IgG riportate in laboratorio da sottopopolazioni settimanali di individui testati in Germania. Questa obiezione deriva dalla possibilità che anche il test delle IgG dell'ALM possa essere influenzato dalla preselezione. In tal caso, una persona realmente rappresentativa della popolazione potrebbe aver avuto un'infioriorerispetto a risultare positivo alle IgG rispetto a qualcuno testato all'interno della sottoclientela dell'ALM. Al contrario, la vera frazione IgG-positiva nella popolazione generale potrebbe essere stata in qualche modoinferiorerispetto a quanto osservato dall'ALM. Di conseguenza, il fattore di proporzionalità P_{PCR} in Equazione 1 ci si aspetterebbe anche che fosseinferiorerispetto al valore stimato di 0,14. In Figura 1B, abbiamo visualizzato un potenziale limite inferiore sulla frazione IgG-positiva applicando un fattore di correzione del bias massimo del 75% ai dati ALM osservati. Questo fattore è stato stimato dalla letteratura (33, Figura 2) calcolando approssimativamente la media dei fattori di deviazione regionale.

In sintesi, qualsiasi bias di preselezione nella frazione IgGpositiva osservata dall'ALM avrebbe avuto la tendenza asopravalutarela proporzione di individui realmente infetti nella popolazione tedesca. Di conseguenza, se la proporzione di infetti fosse stata effettivamente inferiorerispetto a quello osservato dall'ALM, allora il P_{PCR} valore stimato dall'adattamento diEquazione 1 dovrebbe essere pari ancheinferioredi 0,14. Di conseguenza, un'interpretazione più conservativa dei nostri risultati suggerisce che solo uno su otto

o addirittura in nove individui PCR-positivi, cioè circa l'11% (P_{PCR} , 0:105), potrebbe essere stato effettivamente infettato, piuttosto che uno su sette (14%, P_{PCR} 40:14).

Inoltre, come convalida indipendente diEquazione 1, si rimanda all'analisi aggiuntiva presentata nella seconda metà della Sezione2, che introduce Equazione 2Questa equazione fornisce una stima complementare della frazione IgG-positiva (rappresentativa della popolazione) utilizzando parametri derivati dalla letteratura. In particolare, entrambe le stime del modello basate sulla PCR della frazione IgG-positiva producono valori che corrispondono strettamente al valore di sieroprevalenza IgG del 92% riportato dall'RKI entro la fine del 2021 (31,32). In primo luogo, questo accordo si trova nella curva IgG-positiva estrapolata basata sul nostro parametro di proporzionalità adattato P_{PCR} (tramiteEquazione 1). In secondo luogo, si riflette nel corso del tempo della popolazione infetta come stimato utilizzando il moltiplicatore di infezione Tu

derivato dalla letteratura (tramiteEquazione 2). Inoltre, il valore $Tu_{infezione}$ 410 è indipendentemente coerente con il rapporto tra il CFR (9) e IFR (29) valori rilevati tramite analisi dei dati epidemiologici tedeschi.

Nel complesso, il controllo incrociato traEquazione 1 e la formulazione basata sulla letteratura inEquazione 2fornisce un forte supporto alla conclusione che la frazione IgG-positiva riportata dall'ALM è effettivamente strettamente rappresentativa della reale dinamica dell'infezione nella popolazione tedesca.

3.2 Condizioni di test, soglie PCR e IgG e specificità del test PCR

A nostro avviso, il risultato del confronto tra P_{PCR} -somma cumulativa in scala delle frazioni PCR-positive osservate (Equazione 1) con la frazione IgG-positiva osservata è sorprendente. Data l'estrema semplicità del modello di sommatoria, che astrae implicitamente sia i dettagli fisiologici, come la presenza del virus sulle barriere epitelio-mucosa e le risposte anticorpali sierologicamente rilevabili del sistema immunitario umorale, sia i dettagli tecnologici, come le procedure di test e i parametri di laboratorio, la concordanza tra l'andamento temporale IgG-positivo modellato e quello osservato direttamente (Figura 1B) può essere considerato sorprendentemente vicino.

Il sistematico sottovalutazione E successivo sovrastima della frazione IgG-positiva osservata dall'ALM da parte del P_{PCR} Il segnale PCR cumulativo su larga scala durante la primavera e l'estate 2020 potrebbe riflettere i cambiamenti nella politica governativa sui test. Dall'inizio di maggio 2020 in poi, i test sono stati estesi per includere individui asintomatici (i cosiddetti "test di massa"). Più avanti nell'estate, i livelli di anticorpi potrebbero aver iniziato a scendere al di sotto delle soglie di rilevamento, contribuendo a discrepanze. Un altro possibile spiegazione per IL La sovrastima della positività alle IgG da parte del modello (in particolare da maggio a settembre 2020) è dovuta al fatto che la sensibilità dei primi kit per il test degli anticorpi SARS-CoV-2 (ad esempio, ELISA) era inferiore a quella dei kit utilizzati più avanti nel corso dell'anno. Inoltre, il picco temporaneo di sovrastima osservato a fine aprile 2020 potrebbe essere attribuibile a forti bias di preselezione, per cui gli individui testati per le IgG avevano maggiori probabilità di aver avuto una precedente positività.

Test PCR. Questo effetto è stato probabilmente ridotto nei mesi successivi (maggio e giugno) poiché i volumi dei test PCR sono aumentati in un momento di prevalenza molto bassa (vedere [Figura 1A](#)).

Naturalmente, un test PCR positivo da solo non può in alcun modo confermare l'infezione a livello individuale. Il fattore di proporzionalità adattato $P_{PCR} \approx 7.15 \times 0.14$ indica che solo una minoranza di individui PCR-positivi è stata effettivamente infettata. Questo fattore, P_{PCR} , è di per sé il risultato netto di molteplici influenze moltiplicative, in particolare: (i) criteri di preselezione variabili nel tempo e non standardizzati per i test (ad esempio, screening sintomatico), (ii) soglie CT non uniformi applicate dai laboratori nell'analisi PCR e (iii) metodi di rilevamento e soglie variabili nei test IgG (ad esempio, concentrazioni di reagenti, valori limite di densità ottica). Tutti questi effetti, oltre alla preselezione, sono generalmente riassunti nei due parametri principali dei test diagnostici: sensibilità e specificità [vedere il riepilogo in Watson et al. (37)]. In sostanza, P_{PCR} riflette la probabilità netta che una persona diventi sierologicamente IgG-positiva (ovvero, sia stata infettata) se il materiale genetico SARS-CoV-2 è rilevabile mediante PCR a livello della barriera epitelio-mucosa. Questa probabilità è stimata in circa il 14% (CI: 13,5%–14,6%), con un limite inferiore conservativo del 10,5% se si presume che i dati ALM IgG sovrastimino il livello rappresentativo della popolazione.

Il parametro di prestazione del test più rilevante per i nostri risultati è la specificità dei test di massa PCR in Germania durante il 2020 e il 2021. Indipendentemente dalla sensibilità della PCR (che, per amor di discussione, potremmo supporre essere del 100%), la combinazione dei parametri osservati consente una stima della specificità. La frazione media settimanale positiva alla PCR in Germania tra l'11° gennaio 2020 e il 21° gennaio 2021, ovvero il periodo di test ALM IgG, è stata di circa il 7%. Nel frattempo, il $P_{PCR} \approx 7.15$ implica che solo circa l'1% dei soggetti sottoposti a test a settimana fosse effettivamente infetto. Supponendo che l'1% degli individui testati fosse un vero positivo, una specificità del 94% spiega il restante 6% dei risultati PCR positivi come falsi positivi tra il 99% di coloro che non erano infetti. Questa stima è in ottimo accordo con le valutazioni dirette della specificità della PCR in letteratura (38,).

In sintesi, la nostra scoperta è che $P_{PCR} \approx 7.15$ è del tutto coerente sia con i bassi tassi di positività alla PCR osservati sia con una specificità complessiva della PCR del 94% in Germania. Questa interpretazione fornisce un quadro coerente della relazione tra stato di infezione e positività al test durante i test di massa.

3.3 Frazioni IgG-positive: confronto tra osservazioni di laboratorio, infezioni stimate nella popolazione, dati riportati dall'RKI e letteratura

Utilizzando i due approcci modello ampiamente indipendenti descritti sopra, abbiamo stimato la frazione di individui infetti da SARS-CoV-2 all'inizio della campagna di iniezioni anti-SARS-CoV-2 in Germania il 27 dicembre 2020 (vedere [Figura 1B](#)) per rappresentare circa il 24%. Ciò è sorprendente, perché l'RKI al contrario ha riportato che non più del 2,8% (34)—e nelle dichiarazioni precedenti nemmeno più del 2% (35)—di

La popolazione era risultata IgG-positiva "fino a novembre 2020". La data limite specifica per questa percentuale non è stata fornita. Se ipotizziamo metà novembre, ovvero $cw46(2020)$, la frazione IgG-positiva osservata dall'ALM si attestava al 15%, un valore pienamente corroborato dalla nostra stima modellata tramite P_{PCR} -segnale PCR-positivo cumulativo su scala ([Equazione 1](#)). Inoltre, la nostra stima separata del tasso di infezione cumulativo a livello di popolazione basata su [Equazione 2](#) era dell'11% nello stesso periodo. Questa discrepanza tra, da un lato, le frazioni IgG-positive osservate e modellate dall'ALM e, dall'altro, i valori sostanzialmente più bassi riportati dall'RKI è notevole, soprattutto considerando che i dati dell'ALM non solo erano disponibili, ma di fatto commissionati dall'RKI. Una probabile spiegazione è che il metodo sierologico utilizzato nello studio RKI-SOEP – campioni di sangue essiccato auto-raccolti – non era sufficientemente sensibile (34).

Per quanto riguarda la differenza tra la frazione IgG-positiva osservata dall'ALM e la nostra stima generalmente inferiore della proporzione di infetti da SARS-CoV-2 ([Equazione 2](#)), non erano disponibili informazioni specifiche sui metodi di test delle IgG utilizzati dall'ALM o su come venivano selezionati i soggetti del test, a parte la nota generale che tutti i test erano richiesti dai medici (24). Ciò implica che il test delle IgG sia stato probabilmente eseguito durante le visite dei pazienti, indipendentemente dalla ragione medica. Nonostante questa mancanza di dettagli, il set di dati ALM è consistente, comprendendo 12.000–100.000 test delle IgG a settimana (vedi [Figura 1A](#)) in tutta la Germania. Non è chiaro perché l'ALM abbia smesso di segnalare i dati sulle IgG dopo il $cw21$ (2021), soprattutto perché la frazione IgG-positiva aveva appena raggiunto il 50%. In particolare, entro la fine del 2021, l'RKI ha riportato un tasso nazionale di IgG-positività di circa il 92% (31,32). Questo valore si allinea notevolmente bene con entrambe le nostre stime IgG basate su ALM estrapolate (tramite [Equazione 1](#)) e la nostra stima modellata della frazione totale infetta basata su [Equazione 2](#). Inoltre, i nostri tempi stimati per le frazioni IgG-positive e infette in Germania (vedi [Figura 1B](#)) si collocano ben all'interno dell'intervallo osservato per le popolazioni regionali in Svizzera, come riportato dal Corona Immunitas iniziativa (33, [Figura 2](#)), che ha utilizzato un disegno di campionamento sistematico volto a rappresentare l'intera popolazione svizzera.

Ulteriori studi di sieroprevalenza convalidano ulteriormente le nostre stime. Secondo Piler et al. (39, [Figura 1](#)), la frazione IgG-positiva nella popolazione ceca era di circa l'8% all'inizio di ottobre 2020, salendo al 16% entro la fine dello stesso mese, al 35% a novembre, a circa il 42% a dicembre e gennaio 2021 e a circa il 56% entro la fine di marzo 2021. Queste tendenze corrispondono strettamente alla curva PCR-positiva a tre onde della Germania, sebbene si siano verificate circa 4 settimane prima nella Repubblica Ceca. In Pakistan, uno studio ha riportato tassi medi di IgG-positivi del 23% a luglio-agosto 2020, del 28% a ottobre-dicembre 2020, del 48% a febbraio-aprile 2021 e del 78% a settembre-novembre 2021 (40, [Figura 2](#)). Allo stesso modo, uno studio osservazionale su alunni e insegnanti belgi ha riportato frazioni IgG-positive fino al 62% nel dicembre 2021 (41).

Infine, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il Ministero Federale della Salute tedesco (BMG) e l'RKI sono tra gli sponsor del progetto "Serotracker" (42), che mira a fornire una panoramica globale degli studi sugli anticorpi SARS-CoV-2. Come

di giugno 2025, molti degli studi citati sopra (33,34,39) sono indicizzati nella piattaforma, sebbene altri, come Iqbal et al. (40)—non lo sono. Sebbene Serotracker sia una risorsa preziosa, il suo utilizzo richiede cautela: la piattaforma spesso mostra solo un valore di sieroprevalenza specifico nella sua interfaccia pop-up, mentre le pubblicazioni sottostanti possono contenere set di dati più estesi.

4 Riepilogo e conclusione

La principale scoperta emersa dalla nostra analisi dei dati ALM sia sull'amplificazione degli acidi nucleici (PCR da tamponi mucosi) sia sui test degli anticorpi IgG (sierologici) per SARS-CoV-2 in Germania tra metà marzo 2020 e l'estate 2021 è la seguente: solo il 14%, e forse anche meno, fino al 10%, degli individui identificati come positivi al SARS-CoV-2 tramite test PCR erano effettivamente infetti, come dimostrato dagli anticorpi IgG rilevabili.

La nostra conclusione è duplice. In primo luogo, il test delle IgG condotto dai laboratori ALM è stato commissionato dall'RKI, a sua volta subordinato al BMG. Ciononostante, l'acquisizione dei dati è evidentemente cessata dopo la cw21 (2021) o, quantomeno, la pubblicazione dei dati sul sito web dell'ALM (23) si è arrestato. I risultati delle IgG osservati e pubblicati dall'ALM non sono stati finora riconosciuti o comunicati dall'RKI, nonostante la trasparenza nella comunicazione di tali dati dovrebbe essere obbligatoria, sia dal punto di vista scientifico che in termini di rendicontazione pubblica. In secondo luogo, la percentuale della popolazione tedesca con una risposta immunitaria rilevabile al SARS-CoV-2 era già sostanziale alla fine del 2020. Circa un quarto della popolazione era portatore di anticorpi IgG a quel punto, seguendo una traiettoria determinata quasi esclusivamente da infezioni naturali. Entro la fine del 2021, praticamente l'intera popolazione tedesca poteva essere considerata IgG positiva.

Evidentemente, da marzo 2020 in poi, è stato condotto uno studio nazionale tedesco di coorte sierologica sugli anticorpi, avviato e supervisionato dall'RKI e dal BMG, sebbene non sia mai stato reso pubblico come tale, né sia stato adeguatamente analizzato fino ad oggi. Di conseguenza, le autorità tedesche hanno avuto accesso tempestivo e affidabile a dati che tracciavano l'andamento della sieropositività alle IgG, dati che erano, di fatto, quasi rappresentativi della popolazione. Questi dati avrebbero potuto fungere da parametro oggettivo per monitorare la proclamata "situazione epidemica di rilevanza nazionale" ("Epidemische Lage Nationaler Tragweite").

Invece, questo segnale sierologico rappresentativo e basato sull'evidenza è stato ignorato a favore dell'affidamento settimanale assoluto numero di test PCR positivi, la cosiddetta "incidenza a 7 giorni" ("Sieben-Tage-Inzidenz"). Inequivocabilmente, questa definizione di incidenza produce un dato scientificamente privo di significato nel contesto delle dinamiche dell'infezione, poiché dipende interamente dal numero arbitrario (o imposto) di test PCR eseguiti. Non si tratta quindi di un indicatore oggettivo della realtà epidemiologica, ma di un dato imposto amministrativamente, che riflette più la volontà politica che il rigore scientifico. Eppure, incomprensibilmente, questo parametro di incidenza a 7 giorni è stato persino incorporato nella legge tedesca sulla protezione dalle infezioni ("Infektionsschutzgesetz") come base quantitativa per l'imposizione di misure di salute pubblica altamente restrittive.

misure. Le carenze metodologiche e i processi istituzionali che hanno consentito di elevarlo a status di politica richiedono una rivalutazione critica, non solo per prevenire errori simili in futuro, ma anche per ripristinare la fiducia nella governance della sanità pubblica basata sulle prove.

Dichiarazione di disponibilità dei dati

I contributi originali presentati nello studio sono inclusi nell'articolo/**Materiale supplementare**, ulteriori richieste possono essere indirizzate all'autore corrispondente.

Dichiarazione etica

Per questo studio su esseri umani non è stata richiesta alcuna approvazione etica, poiché i dati provengono da test di massa (PCR e IgG) condotti da un consorzio di laboratori accreditati dalle autorità tedesche. Questo studio è stato condotto in conformità con la legislazione locale e i requisiti istituzionali. I campioni umani utilizzati in questo studio sono stati acquisiti da persone selezionate dalle autorità appartenenti alla popolazione tedesca e da pazienti in visita medica. In conformità con la legislazione nazionale e i requisiti istituzionali, non è stato richiesto il consenso informato scritto per partecipare a questo studio da parte dei partecipanti o dei loro tutori legali/parenti più prossimi.

Contributi degli autori

MG: Concettualizzazione, Cura dei dati, Analisi formale, Indagine, Metodologia, Software, Supervisione, Validazione, Visualizzazione, Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e modifica. RR: Analisi formale, Metodologia, Software, Validazione, Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e modifica. HW: Validazione, Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e modifica.

Finanziamento

L'autore/gli autori dichiarano di non aver ricevuto alcun sostegno finanziario per la ricerca e/o la pubblicazione di questo articolo.

Ringraziamenti

I lettori di questo articolo dovrebbero essere veramente grati a un attento lettore di "NachDenkSeiten", Ulf Martin, che ha diretto MG in un commento il 5 ottobre 2021 (43) alla pagina web ALM (23) riportando i dati delle IgG in un pannello grafico, insieme ai dati della PCR in un altro pannello. I lettori dovrebbero essere profondamente grati anche al giornalista Boris Reitschuster e allo scienziato Stephan Luckhaus. Quest'ultimo ha pubblicato un articolo molto informativo (44) sulla sieroprevalenza, con, tra le altre cose, preziosi riferimenti e indicazioni a fonti di dati nascoste, ad esempio,

(26,28); anche alcuni commenti sulla pagina del blog del primo contenevano suggerimenti estremamente preziosi.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che la ricerca è stata condotta in assenza di qualsiasi rapporto commerciale o finanziario che possa essere interpretato come un potenziale conflitto di interessi.

Dichiarazione sull'intelligenza artificiale generativa

L'autore/gli autori dichiarano che nella creazione di questo manoscritto non è stata utilizzata alcuna intelligenza artificiale generativa.

Qualsiasi testo alternativo (testo alt) fornito insieme alle figure in questo articolo è stato generato da Frontiers con il supporto dell'intelligenza artificiale e sono stati fatti ragionevoli sforzi per

Garantire l'accuratezza, includendo la revisione da parte degli autori ove possibile. Se riscontrate problemi, vi preghiamo di contattarci.

Nota dell'editore

Tutte le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Qualsiasi prodotto che possa essere valutato in questo articolo, o qualsiasi affermazione che possa essere fatta dal suo produttore, non è garantito o approvato dall'editore.

Materiale supplementare

Il materiale supplementare per questo articolo è disponibile online all'indirizzo: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fepid.2025.1592629/full#supplementary-material>

Riferimenti

- de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: struttura, funzione e sviluppabilità. *Anticorpi*. (2019) 8(4):57. doi: 10.3390/antib8040057
- Köhler W. "Infektiologie". In: Gerabek WE, Haage BD, Keil G, Wegner W, a cura di. *Enzyklopädie Medizingeschichte*, 2a ed. Berlino, Germania: Walter de Gruyter (2005). p. 667 [in tedesco].
- Guo CC, Mi JQ, Hie H. Tasso di sieropositività e accuratezza diagnostica dei test sierologici nei casi di 2019-nCoV: un'analisi combinata di singoli studi. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. (2020) 24(19):10208–18. doi: 10.26355/eurrev_202010_23243
- Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, van Looy B, van den Berge M, Veenemans J, et al. Differenze nella cinetica e nella funzionalità degli anticorpi tra le infezioni da coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave e lieve. *J Infect Dis*. (2020) 222(8):1265–9. doi: 10.1093/infdis/jiaa463
- Weigl N, Pleimelding C, Gilbert L, Huynh D, Brand I, Bruger J, et al. Risposte immunitarie specifiche SARS-CoV-2 rilevabili in individui non vaccinati guariti 250 giorni dopo l'infezione di tipo selvaggio. *PLoS Uno*. (2025) 20(6):e0325923. doi: 10.1371/journal.pone.0325923
- Tejiokem MC, Abessolo HA, Nkodo JM, Ouethy M, Mayaka GB, Touha Y, et al. Elevata sieroprevalenza della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 tra gli operatori sanitari a Yaoundé, Camerun, dopo la prima ondata della pandemia di Covid-19 e fattori associati. In uenza Altri virus respiratori. (2024) 18(2): e13239. doi: 10.1111/irv.13239
- Bendavid E, Mulaney B, Sood N, Shah S, Ling E, Bromley-Dulfano R, et al. Sieroprevalenza degli anticorpi COVID-19 nella contea di Santa Clara, California. *Int J Epidemiol*. (2021) 50(2):410–9. doi: 10.1093/ije/dyab010
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Rilevazione del nuovo coronavirus del 2019 (2019-nCoV) mediante RT-PCR in tempo reale. *Eurosurveillance*. (2020) 25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
- Rockenfeller R, Günther M, Mörl F. I resoconti dei decessi sono un'esagerazione: mortalità per tutte le cause e mortalità condizionata dal test NAA in Germania durante l'era SARS-CoV-2. *R Soc Open Sci*. (2023) 10(8):221551. doi: 10.1098/rsos.221551
- Etievant S, Bal A, Escuret V, Brengel-Pesce K, Bouscambert M, Cheynet V, et al. Valutazione delle prestazioni dei test PCR SARS-CoV-2 sviluppati dai laboratori di riferimento dell'OMS. *J Clin Med*. (2020) 9(6):1871. doi: 10.3390/jcm9061871
- Schlenger RL. Antigentests auf SARS-CoV-2: era die Aussagekraft bestimmt. *Dtschch. Ärztebl.* (2022) 119(51–52):A2297/A2031. [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/228979/Antigentests-auf-SARS-CoV-2-Was-die-Aussagekraft-bestimmt>
- Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, et al. La sensibilità del test è secondaria alla frequenza e ai tempi di risposta per lo screening del COVID-19. *Sci Adv*. (2021) 7(1):eabd5393. doi: 10.1126/sciadv.abd5393
- Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Durata dell'infettività e correlazione con i valori soglia del ciclo RT-PCR nei casi di COVID-19, Inghilterra, da gennaio a maggio 2020. *Eurosurveillance*. (2020) 25(32):2001483. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483
- Stang A, Robers J, Schonert B, Jöckel K, Spelsberg A, Keil U, et al. Le prestazioni del test RT-PCR SARS-CoV-2 come strumento per rilevare l'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione. *J Infect*. (2021) 83(2):237–79. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.022
- Weis S, Scherag A, Baier M, Kiehntopf M, Kamradt T, Kolanos S, et al. Risposta anticorpale mediante sei diversi test sierologici in una comunità completamente sottoposta a test PCR dopo un'epidemia di coronavirus del 2019: lo studio CoNAN. *Clin Microbiol Infect*. (2021) 27(3):470.e1–9. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.009
- Johannesen CK, Rezahosseini O, Gybel-Brask M, Kristensen JH, Hasselbalch RB, Pries-Heje MM, et al. Fattori di rischio per la sieronegatività a seguito di infezione da SARS-CoV-2 in un'ampia coorte di operatori sanitari in Danimarca. *Spettro microbiologico* (2021) 9(2):e00904–21. doi: 10.1128/Spectrum.00904-21
- Fox T, Geppert J, Dinnes J, Scandrett K, Bigio J, Sulis G, et al. Test anticorpali per l'identificazione dell'infezione attuale e passata da SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. (2022) 11:CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.pub2
- Zheng X, Duan RH, Gong F, Wei X, Dong Y, Chen R, et al. Accuratezza dei test sierologici per COVID-19: una revisione sistematica e meta-analisi. *Fronte della Salute Pubblica*. (2022) 10:923525. doi: 10.3389/fpubh.2022.923525
- Streeck H, Schulte B, Kümmerer BM, Richter E, Höller T, Fuhrmann C, et al. Tasso di mortalità per infezione da SARS-CoV2 in un evento di super diffusione in Germania. *Nat Commun*. (2020) 11:5829. doi: 10.1038/s41467-020-19509-y
- Melo de Cavalcanti-Dantas V, Frazão da Silva A, Mendes AF, Oliveira de Araújo Júnior W, Coelho Bernardo-Menezes L, Campello Bresani-Salvi C, et al. Valutazione delle prestazioni di un nuovo test diagnostico sierologico per COVID-19 con peptidi candidati da proteine virali spike e nucleocapside. *Braz J Microbiol*. (2024) 55:2797–803. doi: 10.1007/s42770-024-01446-3
- Takahashi S, Greenhouse BI, Rodríguez-Barraquer, le stime di sieroprevalenza per la sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus 2 sono distorte? *J Infect Dis*. (2020) 222(11):1772–5. doi: 10.1093/infdis/jiaa523
- Zhang JJY, Lee KS, Ong CW, Chan MY, Ang LW, Leo YS, et al. Prestazioni diagnostiche dei test sierologici COVID-19 durante l'infezione precoce: una revisione sistematica e una meta-analisi di 11.516 campioni. In uenza Altri virus respiratori. (2021) 15(4):529–38. doi: 10.1111/irv.12841
- Anonimo. Pannelli grafici che mostrano i conteggi settimanali dei test PCR e IgG, informazioni Corona-Diagnostik fornite tramite ALM Service GmbH, Berlino, Germania. Berlino, Germania: Akkreditierte Labore in der Medizin eV (ALM) (2021) [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.corona-diagnostik-insights.de/daten-fakten/> (consultato il 20 ottobre 2021).
- Anonimo. ALM-Datenerhebung zur SARS-CoV-2-Testung der Labore (2023). Berlino, Germania: Akkreditierte Labore in der Medizin eV (ALM) [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.alm-ev.de/aktuell/corona-themenseite/datenerhebung-alm-ev/> (accesso 4 marzo 2024).
- Günther M., Rockenfeller R., Walach H. Due file: i conteggi settimanali di ciascun test PCR e IgG. Berlino, Germania: Akkreditierte Labore in der Medizin eV (ALM) (2024).

26. Anonimo. Studie zur Untersuchung des Corona-Infektionsrisikos im öffentlichen Personen-Nahverkehr—epidemiologischer Studienbericht (Rep. tecnico). Versione 3.0. 10 maggio 2021, Ministerium für Verkehr Baden-Württemberg (BWVM), Dorotheenstraße 8, 70173 Stoccarda, Germania [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: https://vm.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-mvi/intern/Dateien/PDF/PM_Anhang/210510_%C3%96PNV_Studie_zum_Corona-Infektionsrisiko_im_%C3%96PNV.pdf (consultato il 4 marzo 2024).
27. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Sieroprevalenza degli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 a Ginevra, Svizzera (SEROCoV-POP): uno studio basato sulla popolazione. *Lancetta*. (2020) 396(10247):313–9. doi: 10.4414/smf.2020.08537
28. Wisniak A, Stringhini S, Baysson H, Piumatti G, Flahault A, Guessous I, et al. Sieroprevalenza come marcatore dell'immunità rispetto alla SARS-CoV-2. *Forum Med svizzero*. (2020) 20(2730):422–7. doi: 10.4414/fms.2020. 08537
29. Ioannidis JPA. Tasso di mortalità per infezione da COVID-19 dedotto dai dati di sieroprevalenza. *Organo mondiale della sanità*. (2021) 99(1):19–33F. doi: 10.2471/BLT.20.265892
30. Packer D. La storia dell'anticorpo come strumento. *Acta Histochem*. (2021) 123(4):151710. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151710
31. Gößwald A. Bundesweit per il monitoraggio della corona-Welle 2. Istituto Robert-Koch (2022) [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/lid/Factsheet-CoMoBu-Welle-2.pdf> (consultato 4 marzo 2024).
32. Gößwald A. Informationen zur Studie “Corona-Monitoring bundesweit” (CoMoBu-Studie). Istituto Robert-Koch (2023) [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/lid/lid_node.html (consultato il 4 marzo 2024).
33. Tancredi S, Chioleri A, Wagner C, Haller ML, Chocano-Bedoya P, Ortega N, et al. Tendenze di sieroprevalenza degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 e fattori di rischio associati: uno studio basato sulla popolazione. *Infezione*. (2023) 51(5):1453–65. doi: 10.1007/s15010-023-02011-0
34. Neuhauser H, Rosario AS, Butschalowsky H, Haller S, Hoebel J, Michel J, et al. Risultati rappresentativi a livello nazionale sulla sieroprevalenza e sui test SARS-CoV-2 in Germania alla fine del 2020. *Rappresentante scientifico* (2022) 12:19492. doi: 10.1038/s41598-022-23821-6
35. Gößwald A. Corona-Monitoring bundesweit (RKI-SOEP-Studie)—Überblick zu ersten Ergebnissen. Istituto Robert-Koch (2021) [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/lid/Ergebnisse.pdf> (consultato il 4 marzo 2024).
36. Lajot A, Cornelissen L, Van Cauteren D, Meurisse M, Brondeel R, Dupont-Gillain C. Confronto dell'incidenza del SARS-CoV-2 tra fasce d'età considerando i bias di campionamento: utilizzo dei dati dei test dell'autunno 2021 in Belgio. *BMC Arch Salute pubblica*. (2023) 81:66. doi: 10.1186/s13690-023-01072-9
37. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpretazione del risultato di un test per il Covid-19. *Fratello Med J*. (2020) 369:m1808. doi: 10.1136/bmj.m1808
38. Klement RJ, Bandyopadhyay PS. L'epistemologia di un test SARS-CoV-2 positivo. *Acta Biotheor*. (2021) 69:359–75. doi: 10.1007/s10441-020-09393-w
39. Piler P, Thon V, Andryšková L, Doležel K, Kostka D, Pavlík T, et al. Aumenti a livello nazionale degli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 tra ottobre 2020 e marzo 2021 nella popolazione ceca non vaccinata. *Comune Med*. (2022) 2:19. doi: 10.1038/s43856-022-00080-0
40. Iqbal K, Hasan Z, Habib MA, Malik AA, Muhammad S, Begum K, et al. Evidenza di un rapido aumento dell'immunità della popolazione dalle infezioni subcliniche da SARS-CoV-2 attraverso indagini sierologiche seriali pre-vaccinazione in Pakistan. *J Glob Health*. (2025) 15:04078. doi: 10.7189/jogh.15.04078
41. Merckx J, Callies M, Kabouche I, Desombere I, Duysburgh E, Roelants M. Sieroprevalenza del SARS-CoV-2 e fattori determinanti per la sieropositività salivare tra alunni e personale scolastico: uno studio di coorte prospettico. *Infezione epidemiologica* (2023) 151: e75. doi: 10.1017/S0950268823000584
42. Bergeri I, Whelan MG, Ware H, Subissi L, Nardone A, Lewis HC, et al. Sieroprevalenza globale del SARS-CoV-2 da gennaio 2020 ad aprile 2022: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi standardizzati basati sulla popolazione. *PLoS Med*. (2022) 19(11):e1004107. doi: 10.1371/journal.pmed.1004107
43. Martin U. Leserbrief zu “Zahlenchaos Corona” (lettera del lettore n. 17). *NachDenkSeiten* (2021) [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.nachdenkseiten.de/?p=76627> (consultato il 4 marzo 2024).
44. Luckhaus S. Ist die Mehrheit der deutschen Bevölkerung bereits gegen Corona immun? Boris Reitschuster (2021) [in tedesco]. Disponibile online all'indirizzo: <https://reitschuster.de/post/ist-die-mehrheit-der-deutschen-bevoelkerung-bereits-gegen-corona-immun/> (consultato il 4 marzo 2024).