



## EMERGENZA COVID-19

### SARS-CoV-2

PROGETTO

**Aspetti conoscitivi dell'effectiveness del vaccino  
contro il COVID-19 nella Regione Veneto attraverso  
la valutazione esplorativa dei titoli anticorpali in  
pazienti fragili**

Settembre 2021



## PREMESSA

---

La sindrome da SARS-CoV-2, denominata COVID-19, dal dicembre 2019 si è diffusa a partire da Wuhan fino alla dichiarazione del 30 gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dello status di Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (Organizzazione Mondiale della Sanità). Il virus si è diffuso rapidamente senza risparmiare nessuna fascia di età ed interessando maggiormente gli operatori sanitari e la popolazione più fragile tra cui gli anziani, questi ultimi hanno avuto il più elevato coinvolgimento in termini di ospedalizzazioni ed exitus (Wortham #). I fattori di rischio che influiscono su tale andamento epidemiologico sono principalmente il fenomeno dell'immunosenescenza e la presenza di patologie concomitanti (andrew #).

La risposta di sanità pubblica durante la "prima ondata" è stata indirizzata al contenimento della trasmissione nell'ambiente comunitario ed ospedaliero per il loro elevato rischio epidemiologico ed è emersa pertanto la necessità di mettere in sicurezza in particolar modo i soggetti più fragili, e pertanto gli ospiti delle strutture residenziali (Lai #).

Gli strumenti di sanità pubblica disponibili nelle prime fasi dell'emergenza pandemica sono stati di tipo non farmacologico, come la limitazione di accesso ai Centri di servizi per persone non autosufficienti (RSA), ai famigliari degli ospiti, e l'applicazione delle misure igienico sanitarie appropriate che hanno portato alla stesura di piani specifici per ogni struttura. Il veloce sviluppo della capacità diagnostica (in termini sia logistici sia quali-quantitativi) ha permesso l'introduzione di interventi di sorveglianza mirati all'identificazione e al contact tracing. Tali interventi hanno previsto test di screening ad operatori ed ospiti dei Centri, con periodicità definita in relazione allo scenario epidemiologico nazionale e locale.

L'utilità di tali interventi, dalla loro introduzione, è stata confermata dai dati di letteratura che hanno evidenziato che il risiedere in una struttura residenziale extraospedaliera di lungodegenza/lungoassistenza in epoca COVID ha determinato, in epoca antecedente i programmi di vaccinazione, un incremento della mortalità di circa 4 volte rispetto alla popolazione generale (Brandén #) e di circa 7 volte rispetto a quanto accadeva nelle stesse strutture in epoca pre-COVID (Ballin #). L'efficacia dei protocolli di sorveglianza sanitaria tra gli ospiti di strutture per lungodegenti, associata alle misure igienico sanitarie correttamente applicate, ha consentito una riduzione dell'incidenza dei contagi di 17 volte (Shimotsu).

L'ultimo intervento di sanità pubblica introdotto cronologicamente è stato la vaccinazione con criterio prioritario per grandi anziani e altamente fragili (Sami #). Tale strategia ha permesso un'importante e significativa riduzione della mortalità da SARS-Cov-2 in questi contesti, impattando sia sulla circolazione virale sia aumentando le difese immunitarie del soggetto vaccinato. L'esperienza in Inghilterra (dove al 15 di agosto si era vaccinato con almeno una dose il 63,5% della popolazione e il 54,4% aveva completato il ciclo vaccinale) ha rilevato come con tale livello di copertura vaccinale si siano evitati tra i 23,6 ed i 24,4 milioni di contagi. L'applicazione del modello ha inoltre evidenziato come si stimi una riduzione di 82.100 ospedalizzazioni e di 91.700- 98.700 decessi (mortalità diretta ed indiretta) (Public Health England).

Il dibattito scientifico sulla valutazione della permanenza degli anticorpi e sulla loro capacità di evitare il contagio, l'ospedalizzazione e i decessi è tutt'ora in corso. La recentissima pubblicazione dell'analisi dei dati inglesi infatti rivela che la protezione indotta da un ciclo vaccinale completo con i vaccini prodotti da Pfizer e AstraZeneca tende a diminuire già entro il sesto mese. Nello specifico un mese dopo la somministrazione della seconda dose dei due vaccini, l'efficacia vaccinale è rispettivamente dell'88% e 77% mentre già a 6 mesi è stimata al 74% ed al 67% (Iacobucci #). Le evidenze attuali indicano alcune differenze tra l'immunità naturale e quella vaccinale, soprattutto



in termini di durata del titolo anticorpale e della performance in caso di contatto stretto con un soggetto positivo. In assenza di una metanalisi aggiornata sulla casistica mondiale o di macro-aree (Vánca, #), il CDC di Atlanta ad oggi riporta come possibili i casi di reinfezione benché li valuti ancora come un'evenienza rara (Centers for Disease Control and Prevention). La Circolare Ministeriale 37911 del 20/08/2021 al fine di valutare l'entità delle reinfezioni fornisce una definizione specifica che identifichi l'evenienza e nello specifico descrive due scenari:

- persona che a seguito di prima infezione da SARS-CoV-2 documentata da test molecolare/antigenico positivo, presenta una seconda infezione documentata da test molecolare/antigenico positivo a distanza di almeno 90 giorni dalla prima diagnosi,
- persona che a seguito di prima infezione da SARS-CoV-2 documentata da test molecolare positivo, presenta una seconda infezione con test molecolare positivo entro i 90 giorni dalla prima diagnosi purché con ceppo virale di SARS-CoV-2 diverso dal precedente, documentato da genotipizzazione.

Ulteriori ambiti di valutazione da esplorare sono la durata della protezione e l'efficacia vaccinale nei confronti di nuove varianti. Ai fini del presente progetto ci si focalizzerà esclusivamente sulla cinetica degli anticorpi neutralizzanti anti-RDB della proteina *spike* (proteina S). Questi risultano importanti nella lotta alla diffusione dell'infezione poiché inattivano il virus rendendolo non più in grado di infettare le cellule bersaglio che esprimono il recettore ACE-2. La difficoltà di definire la protezione è indotta dall'assenza di un correlato di protezione. Pertanto attualmente ci si limita a valutare la loro presenza o assenza in circolo ed a definire la loro quantità. Analizzare la cinetica e le caratteristiche biologiche della risposta umorale all'infezione da SARS-CoV-2 rappresenta ora una priorità sia in previsione dell'andamento clinico del paziente sia in termini di prevenzione.



## 1. RAZIONALE

---

Un aspetto rilevante per la valutazione dell'efficacia vaccinale è dato dalla cinetica anticorpale tuttavia, la mancanza di un 'correlato di protezione', ovvero di un valore *cut off* oltre il quale posso considerare una persona protetta, rende possibile solo una valutazione quantitativa e non una qualitativa "protetto vs a rischio" o, più in generale, una stima del rischio. Dati su modelli animali (macaco Rhesus) indicano che titoli anticorpali relativamente bassi possono essere sufficienti per la protezione contro SARS-CoV-2 e che le risposte immunitarie cellulari possono contribuire alla protezione (*Nature 2021;590:630-634*).

A quasi 9 mesi dall'inizio della più grande campagna di immunizzazione di massa sono ancora limitati i dati di efficacia sul campo nell'uomo. In assenza di riferimenti, sulla base di studi di efficacia sul campo locali, si sta valutando la somministrazione di una eventuale terza dose di richiamo su popolazioni target. Secondo l'esperienza del *Gertner Institute* che ha già intrapreso questo protocollo, nei soggetti vaccinati con la terza dose, il livello di protezione contro l'infezione, aumenta gradualmente nel tempo e a circa 10 giorni dalla somministrazione della terza dose, il rischio di infezione si riduce di 2,5 volte rispetto a chi ha ultimato il ciclo vaccinale secondo protocollo.

Tali valutazioni potranno fornire utili elementi di analisi, fermo restando che la modifica della schedula vaccinale è di competenza delle Agenzie Regolatorie (EMA ed AIFA) e del Ministero della salute, in considerazione delle nuove conoscenze disponibili e le strategie stabilite anche a livello internazionale.

## 2. OBIETTIVI

---

Questo progetto di sanità pubblica si propone di valutare la situazione ad oggi in Veneto facendo sintesi di esperienze pregresse cumulate dall'avvio della Campagna vaccinale.

Si identificherà una "*coorte retrospettiva*" (gruppo di soggetti definito dopo la raccolta dei dati) e si valuteranno gli eventi accaduti nel periodo di osservazione. Gli *outcome* di interesse, principalmente per i pazienti fragili, verranno stimati tramite le fonti correnti linkate in un database unico, anonimizzato ad opera di Azienda Zero.

I dati si basano su prestazioni sanitarie già operate in precedenza, senza aggravio alla spesa pubblica. I cittadini coinvolti nel progetto hanno già firmato apposito consenso informato all'atto dell'esecuzione dei test.

## 3. COORDINAMENTO E SERVIZI COINVOLTI

---

Il coordinamento verrà svolto dalla Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto in collaborazione con la Rete delle Microbiologie e con l'Università di Padova - Dipartimento di Scienze cardio-toraco-vascolari e di Sanità pubblica - che provvederà a coinvolgere Enti e/o professionisti territoriali e universitari per ogni specifico obiettivo. Le fonti informative sono individuati nei dati raccolti dalla Rete delle Microbiologie, dai Servizi di Igiene Pubblica e dalle UO di Malattie Infettive o altri Servizi delle Aziende Sanitarie della Regione del Veneto.



## 4. AZIONI

---

L'azione di sanità pubblica prevede la raccolta di dati utili all'acquisizione di conoscenze per il supporto alle decisioni di sanità pubblica ed, in particolare, alla possibile somministrazione della terza dose vaccinale.

In particolare poi, qualora possibile dopo l'acquisizione dei dati, si prevede infatti il coinvolgimento dell'Università degli Studi di Padova (Dipartimento di Scienze cardio-toraco-vascolari e di Sanità pubblica) per l'analisi dei dati trasmessi in forma aggregata nel pieno rispetto delle norme sulla privacy. Potranno essere percorsi tre filoni attuativi:

1. analisi dei dati raccolti utili a valutare l'utilità di una dose booster e indagine epidemiologica esplorativa,
2. valutazione della risposta anticorpale in una coorte di cittadini target in seguito all'eventuale somministrazione di una terza dose di richiamo anti-COVID19,
3. acquisizione di conoscenze per il supporto alle decisioni di sanità pubblica in materia di memoria anticorpale anche a seguito di reinfezione in soggetti vaccinati.

La valutazione, sui prelievi per il dosaggio anticorpale, comprenderà la raccolta di informazioni sulle caratteristiche dei soggetti, tra cui eventuali patologie preesistenti, terapia farmacologica in atto, anamnesi vaccinale pregressa, presenza di intolleranze farmacologiche o vaccinali note, stato funzionale e cognitivo, stato di fragilità, disabilità e storia clinica con particolare riferimento a infezioni respiratorie verificatesi nell'ultimo anno, inclusa la precedente infezione da SARS-CoV-2.

La Regione del Veneto inoltre ha aderito al Progetto Orchestra "*Connecting European COVID-19 Cohorts to Increase Common and Effective Response to SARS-CoV-2 Pandemic*" (DGR 1333 del 16 settembre 2020), nell'ambito del Programma Horizon 2020. Anche all'interno di tale progettualità sono in corso specifiche valutazioni che potranno essere considerate all'interno della presente valutazione esplorativa dei titoli anticorpali. Tali specifiche valutazioni saranno condotte in collaborazione con l'Università degli Studi di Verona, soggetto capofila del Progetto Orchestra.

### 4.1 Indagine epidemiologica esplorativa

Valutazione esplorativa del titolo anticorpale refertato in esami svolti a scopo clinico nella Regione Veneto. Tra le fonti informative si riportano i dati delle titolazioni anticorpali svolte dalla Rete delle Microbiologie Venete, il flusso dei tamponi molecolari ed antigenici, i dati vaccinali raccolti nell'anagrafe SIAVr, i dati di ospedalizzazione e di mortalità.

Per limiti di competenza, si prevede un coinvolgimento del coordinamento delle Microbiologie della Regione Veneto anche al fine di valutare la qualità dei dati sierologici e la possibilità di un loro corretto confronto.

Per ogni fonte informativa il soggetto verrà anonimizzato con codice univoco e le varie fonti informative verranno linkate. Si procederà alla costruzione di una *coorte retrospettiva* ed i soggetti verranno suddivisi in relazione al



titolo anticorpale ed allo stato vaccinale ricercando prospetticamente gli outcome clinici di interesse (positivizzazione, sintomaticità, ospedalizzazione e decesso).

Nel caso in cui si identifichi un contagio tra i soggetti arruolati nell'analisi retrospettiva si potrà classificare lo stesso in relazione allo stato clinico (asintomatico, paucisintomatico, sintomatico, ricovero in ospedale e decesso) e si procederà alla valutazione epidemiologica degli eventuali cluster e delle loro caratteristiche in termini anche immunologici (contact tracing e accertamenti sierologici ritenuti utili ai fini delle valutazioni di sanità pubblica).

#### *4.2 Titolo anticorpale*

Si identifica una coorte di soggetti fragili di cui si valuterà il titolo anticorpale a quasi 9 mesi dall'immunizzazione. Tale dato costituirà un valore base per interpretare l'eventuale risposta anticorpale in caso di documentata esposizione a SARS-CoV-2.

Questa azione è volta a valutare la presenza di plasmacellule della memoria, ovvero della popolazione cellulare chiave nella risposta ad un'infezione. L'interpretazione del dato fornirà una stima del livello di protezione garantito dal vaccino nel tempo dimostrando la necessità o meno della somministrazione di una terza dose vaccinale.

Si sottolineano le poche informazioni scientifiche che descrivano la real-world effectiveness su popolazioni fragili a distanza di un arco temporale pari o superiore alla copertura garantita dagli Enti Regolatori EMA ed AIFA.

#### *4.3 Risposta ad eventuale dose booster*

Si identifica una coorte storica il cui titolo anticorpale sarà monitorato nel tempo, specialmente in relazione alla somministrazione di una terza dose di richiamo vaccinale secondo le indicazioni ministeriali ed eventuali raccomandazioni fornite da enti regolatori o di consulenza.

L'azione è subordinata all'espressione di un consenso informato da parte dei cittadini coinvolti o dei loro tutori legali. La partecipazione è volontaria.

Si valuteranno gli outcome dei cittadini aderenti, tra cui i potrà valutare:

- incidenza di re-infezioni COVID-19 tra i vaccinati;
- ospedalizzazione e decessi tra i vari gruppi;
- ove possibile la variazione del titolo anticorpale nel tempo (per immunità attiva, passiva e per caratteristiche individuali).

## **5. REPORT**

---

I risultati saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche, comunicazioni a convegni/congressi.



## 6. LIMITI

---

Il presente progetto di sanità pubblica presenta dei limiti, tra cui:

- le contingenze di uno scenario pandemico in continua evoluzione;
- le decisioni del Ministero della Salute e le valutazioni del Comitato Tecnico Scientifico;
- lo status di salute dei soggetti candidati allo studio;
- *bias di informazione* in quanto basato su dati raccolti di routine.

## 7. PROPRIETÀ' ED USO DEI DATI

---

I risultati delle attività progettuali messe in atto nell'ambito del presente Progetto potranno essere utilizzati da entrambe le parti, ai fini di pubblicazione o divulgazione scientifica, salvo che non ostino ragioni di tutela della riservatezza dei dati e la disciplina di tutela della proprietà intellettuale. L'accertamento di queste ragioni e il conseguente rilascio o diniego dell'autorizzazione alla pubblicazione andrà preso di comune accordo tra la Regione del Veneto - Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria e l'Università degli Studi di Padova.

Qualora l'Università degli Studi di Padova si faccia promotore e/o partecipe ad esposizioni e congressi, convegni, seminari e simili manifestazioni, nel corso delle quali si intenda esporre e far uso, sempre e soltanto a scopi scientifici, dei risultati del presente Progetto, sarà tenuto ad informare preventivamente la Regione del Veneto - Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria e comunque a citare il provvedimento regionale nel cui ambito è stata svolta l'attività.

## 8. TRATTAMENTO DEL DATO

---

Tutte le azioni e le attività previste nei paragrafi precedenti dovranno essere poste in essere nel pieno rispetto della vigente normativa in materia di protezione dati personali. Le Strutture coinvolte nei processi dovranno, pertanto, assicurarsi, anche avvalendosi della consulenza dei propri DPO, che i trattamenti dati avvengano nel rispetto dei principi e delle disposizioni di cui al GDPR e al D.lgs. n. 193/2006, coordinato e aggiornato dal D.lgs. n. 101/2018

## 9. BIBLIOGRAFIA

---



Andrew, Melissa k. "COVID-19, frailty and long-term care: Implications for policy and practice." *J Infect Dev Ctries*, <https://jids.org/index.php/journal/article/view/32525825/2244>.

Ballin, Marcel. "Excess Mortality After COVID-19 in Swedish Long-Term Care Facilities." *J Am Med Dir Assoc*., 2021, [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525-8610\(21\)00568-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525-8610(21)00568-5).

Brandén, M. "Residential context and COVID-19 mortality among adults aged 70 years and older in Stockholm: A population-based, observational study using individual-level data." *Lancet Healthy Longev*, 2020, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33521770/>.

Centers for Disease Control and Prevention. "Reinfection with COVID-19." 2021, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/reinfection.html>.

Iacobucci, Gareth. "Covid-19: Protection from two doses of vaccine wanes within six months, data suggest." *bmj*, 2021, <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2113>.

Lai, C-C. "COVID-19 in long-term care facilities: an upcoming threat that cannot be ignored." *J Microbiol Immunol Infect*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153522/>.

Organizzazione Mondiale della Sanità. "PHEIC Declaration." [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum).

Public Health England. *COVID-19 vaccine surveillance report Week 33*. week 33.

Sami, Samira. "Adults Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-United States, March-June and October-December 2020: Implications for the Potential Effects of COVID-19 Tier-1 Vaccination on Future Hospitalizations and Outcomes." *Clin Infect Dis*, 2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33977301/>.

Shimotsu, S. T. "COVID-19 Infection Control Measures in Long-Term Care Facility, Pennsylvania, USA." *Emerging Infectious Diseases*, 2021, 10.3201/eid2702.204265.

Vánicsa,, Szilárd. "Repeated SARS-CoV-2 Positivity: Analysis of 123 Cases." *Viruses*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003803/>.

Wortham, JM. "Characteristics of persons who died with COVID-19—United States, February 12–May 18, 2020." *CDC*, 2020, [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6928e1.htm?s\\_cid=mm6928e1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6928e1.htm?s_cid=mm6928e1_w).

