

PROGETTO DI SORVEGLIANZA

Sorveglianza sanitaria degli operatori tramite test sierologico quantitativo per il monitoraggio degli anticorpi specifici (IgG) dopo vaccinazione anti COVID-19

Premessa

La vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 rappresenta uno dei più importanti presidi che possono contribuire alla protezione di individui e comunità, al fine di ridurre l'impatto della pandemia da COVID-19.

Il virus SARS-CoV-2 infetta l'organismo utilizzando una proteina di superficie, denominata "Spike", presente sulla superficie del capsido virale, che permette l'accesso del virus all'interno delle cellule dell'ospite. In particolare, un piccolo dominio peptidico di legame, denominato RBD (Receptor-Binding Domain), presente nella proteina Spike, si lega al recettore della cellula ospite ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2).

I vaccini anti-SARS-Cov2 stimolano una risposta immunitaria specifica e rapida, che favorisce la produzione di anticorpi neutralizzanti in modo che il soggetto vaccinato possa essere in grado di fronteggiare una eventuale futura infezione da SARS-COV-2.

Al momento in Italia sono stati autorizzati due vaccini, entrambi a base di mRNA, il vaccino Comirnaty, sviluppato da BioNTech e Pfizer, autorizzato da AIFA il 22 dicembre 2020 e il vaccino Moderna autorizzato il 7 gennaio 2021. Essi contengono molecole di RNA messaggero (mRNA) con le istruzioni per produrre una proteina presente sul SARSCoV-2. I due vaccini vengono somministrati in due dosi a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra per il vaccino Comirnaty e a distanza di 28 giorni per il vaccino Moderna.

E' stato anche autorizzato in Italia anche un terzo vaccino prodotto da AstraZeneca. Rispetto ai vaccini a base di mRNA, quello di AstraZeneca sfrutta un approccio diverso per indurre la risposta immunitaria dell'organismo verso la proteina *spike*. In particolare, si tratta di un vaccino che utilizza una versione modificata dell'adenovirus dello scimpanzé, non più in grado di replicarsi, come vettore per fornire le istruzioni per sintetizzare la proteina spike di SARS-CoV-2. Una volta prodotta, la proteina può stimolare una risposta immunitaria specifica, sia anticorpale che cellulare. Il vaccino che viene inoculato induce l'organismo ad attivare un meccanismo di protezione quale la produzione di anticorpi specifici, capaci di evitare l'ingresso nelle cellule del Virus responsabile di Covid-19 e di prevenire quindi l'insorgere della malattia.

Poiché i dati disponibili sono ancora limitati, al momento non è possibile fornire risposte ad alcune domande essenziali per valutare quale sarà il potenziale impatto del vaccino. Per esempio, non sono stati ancora identificati i correlati immunologici, vale a dire non è ancora possibile stabilire qual è il titolo anticorpale in grado di proteggere dall'infezione, né il possibile ruolo dell'immunità di tipo cellulare. Inoltre, gli studi condotti nei primati non umani hanno osservato esiti differenti tra i vari vaccini nella capacità di ridurre la carica virale nelle vie aeree superiori: non è quindi da escludere che chi è vaccinato sia protetto nei confronti dell'infezione, ma che il rischio di trasmettere ad altri il virus rimanga alto (in maniera simile a quanto avviene con il vaccino antipolio inattivato di tipo Salk).

PROGETTO DI SORVEGLIANZA

Con il test sierologico, su prelievo venoso, è possibile effettuare una titolazione del dosaggio delle IgG protettive totali, dopo almeno dieci giorni dalla somministrazione della seconda dose di vaccino.

Tale test è indicato per la verifica e il monitoraggio dell'efficacia vaccinale in quanto la somministrazione del vaccino determina la produzione dei soli anticorpi diretti contro il recettore RBD della sub-unità S1 della proteina Spike.

Obiettivi del progetto di sorveglianza

1. Individuazione degli anticorpi a seguito della vaccinazione anti SARS-CoV-2.
2. Monitoraggio dei livelli anticorpali anti-Spike SARS-CoV-2 indotti dalla vaccinazione.
3. Monitoraggio della persistenza dei livelli anticorpali anti-Spike SARS-CoV-2 indotti dalla Vaccinazione.
4. Correlazione tra livelli anticorpali e tipo di vaccino utilizzato.
5. Correlazione tra livelli anticorpali ed eventuale insorgenza dell'infezione.

Materiali e metodi

Per il dosaggio degli anticorpi IgG anti SARS-Cov-2 verrà utilizzato il test ACCESS SARS-CoV-2 IgG II di Beckman Coulter. Si tratta di un dosaggio immunometrico chemiluminescente basato su particelle paramagnetiche progettato per la determinazione semi-quantitativa e qualitativa degli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 nel siero umano. Il test ha come bersaglio gli anticorpi che riconoscono il receptor-binding domain (RBD) della proteina spike che il Sars-Cov 2 utilizza per legarsi a un recettore cellulare umano.

Popolazione interessata

Sarà arruolato il personale sanitario e amministrativo dipendente dell'Ausl di Ferrara, i Medici di Medicina generale, i Pediatri di libera scelta, i medici summaisti e i Medici specialisti convenzionati, che si sono sottoposti alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 con uno dei vaccini a disposizione. A ciascun partecipante verrà fatto firmare il consenso al trattamento dei dati come da allegato.

Procedura di esecuzione

A ciascuno dei partecipanti al progetto verranno eseguiti quattro prelievi di sangue finalizzati al dosaggio quantitativo degli Anticorpi di classe IgG secondo la seguente tempistica:

Prelievo	Giorni dopo l'esecuzione della II dose di vaccino (+/- 15 gg)
1	45-60
2	90
3	180
4	240

PROGETTO DI SORVEGLIANZA

Arruolamento della casistica

Tale progetto si colloca all'interno di un percorso di screening già consolidato. Oltre al personale dipendente sono stati coinvolti da subito circa 62 Enti istituzionali e non (circa 7000 persone). L'arruolamento avverrà su base volontaria e i luoghi di effettuazione dei prelievi ematici saranno i medesimi dello screening a tampone:

- Ospedale del Delta
- Ospedale di Argenta
- Ospedale di Cento
- Casa della Salute di Codigoro
- Casa della Salute di Portomaggiore
- Casa della Salute di Comacchio
- Casa della Salute di San Rocco
- Casa della Salute di Copparo
- Casa della Salute di Bondeno
- Fausto Beretta
- Salute Donna Via Boschetto
- Ambulatorio di Via Cassoli
- Carcere

I partecipanti saranno chiamati in base ad una calendarizzazione che garantirà il rispetto delle tempistiche del progetto, la disponibilità dei Laboratori Analisi aziendali e dei Punti prelievi.

PRELIEVO A 90 GIORNI

LABORATORIO ANALISI OSPEDALE DEL DELTA											
	29-mar	30-mar	31-mar	01-apr	02-apr	06-apr	07-apr	08-apr	09-apr	12-apr	
Ospedale del Delta	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
Ospedale di Argenta	70	70	70	70	70						
Casa della Salute di Codigoro						50	50				
Casa della Salute di Portomaggiore								50	50		
Casa della Salute di Comacchio									50	50	
Casa della Salute di San Rocco	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
Casa della Salute di Copparo	120					120					
Fausto Beretta				70	70						
Salute Donna Via Boschetto		40									
Ambulatorio di Via Cassoli											
Carcere							40				
TOTALE	320	240	200	270	270	300	220	180	230	180	2410

LABORATORIO ANALISI OSPEDALE DI CENTO											
Ospedale di Cento	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
Casa della Salute di Bondeno			40								
TOTALE	60	60	100	60	60	60	60	60	60	60	640

(esempio di calendarizzazione su due settimane)



PROGETTO DI SORVEGLIANZA

PRELIEVO A 180 GIORNI

LABORATORIO ANALISI OSPEDALE DEL DELTA											
	28-giu	29-giu	30-giu	01-lug	02-lug	05-lug	06-lug	07-lug	08-lug	09-lug	
Ospedale del Delta	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
Ospedale di Argenta	70	70	70	70	70						
Casa della Salute di Codigoro						50	50				
Casa della Salute di Portomaggiore								50	50		
Casa della Salute di Comacchio									50	50	
Casa della Salute di San Rocco	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
Casa della Salute di Copparo	120					120					
Fausto Beretta				70	70						
Salute Donna Via Boschetto		40									
Ambulatorio di Via Cassoli											
Carcere							40				
TOTALE	320	240	200	270	270	300	220	180	230	180	2410

LABORATORIO ANALISI OSPEDALE DI CENTO											
Ospedale di Cento	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
Casa della Salute di Bondeno			40								
TOTALE	60	60	100	60	60	60	60	60	60	60	640

PROGETTO DI SORVEGLIANZA

PRELIEVO A 240 GIORNI

LABORATORIO ANALISI OSPEDALE DEL DELTA											
	30-ago	31-ago	01-set	02-set	03-set	06-set	07-set	08-set	09-set	10-set	
Ospedale del Delta	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
Ospedale di Argenta	70	70	70	70	70						
Casa della Salute di Codigoro						50	50				
Casa della Salute di Portomaggiore								50	50		
Casa della Salute di Comacchio									50	50	
Casa della Salute di San Rocco	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
Casa della Salute di Copparo	120					120					
Fausto Beretta				70	70						
Salute Donna Via Boschetto		40									
Ambulatorio di Via Cassoli											
Carcere							40				
TOTALE	320	240	200	270	270	300	220	180	230	180	2410

LABORATORIO ANALISI OSPEDALE DI CENTO											
Ospedale di Cento	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
Casa della Salute di Bondeno			40								
TOTALE	60	60	100	60	60	60	60	60	60	60	640

Per il prelievo verrà utilizzata una provetta 13 x 100 con gel separatore (tappo Giallo - Ref.367955). I campioni raccolti, opportunamente identificati e confezionati in appositi contenitori di trasporto, dovranno essere inviati in giornata al laboratorio analisi di riferimento (come da tabella sopra riportata).

Bibliografia

Bryan A, Pepper G, Wener MH, et al. Performance characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG assay and seroprevalence in Boise, Idaho. J Clin Microbiol 2020;58(8):e00941-20.

Charlton CL, Kanji JN, Johal K, et al. Evaluation of six commercial mid- to high-volume antibody and six point-of-care lateral flow assays for detection of SARS-CoV-2 antibodies. J Clin Microbiol 2020;58(10):e01361-20.

PROGETTO DI SORVEGLIANZA

Antonio Clavenna, Maurizio Bonati Ric&Pra 2020;37(6):286-288 Vaccini contro COVID-19: a che punto siamo? Dipartimento di Salute Pubblica Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano doi 10.1707/3489.34708

Grzelak L, Temmam S, Planchais C, et al. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med* 2020;12(559).

Jaaskelainen AJ, Kuivanen S, Kekalainen E, et al. Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralisation. *J Clin Virol* 2020;129:104512.

Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological assays estimate highly variable SARS-CoV-2 neutralizing antibody activity in recovered COVID19 patients. *J Clin Microbiol* 2020 Sep.

Ng DL, Goldgof GM, Shy BR, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and neutralizing activity in donor and patient blood. *Nat Commun* 2020;11(1):4698.

Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis* 2020;26(7):1467-1488.

Pollan M, Perez-Gomez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population based seroepidemiological study. *Lancet* 2020;396(10250):535-544.

Rogers TF, Zhao F, Huang D, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* 2020;369(6506):956-963.

Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol*. Accepted manuscript. Published online October 26, 2020.

Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* Accepted manuscript. Published online 28 October 2020.

Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARSCoV- 2: the first report. *J Infect* 2020.

Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Inf Dis* Accepted manuscript. Published online 28 March 2020.