

Il contributo della Medicina di Laboratorio nella campagna vaccinale anti COVID-19

Giuseppe Lippi¹, Camilla Mattiuzzi²

¹Sezione di Biochimica Clinica, Università degli Studi di Verona, Verona

²Servizio di Governance Clinica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, Trento

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), sostenuta dal virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), rappresenta la più ampia e tragica pandemia che abbia travolto il genere umano dai tempi della cosiddetta epidemia Spagnola, sostenuta dal virus dell'Influenza A H1N1, e che causò oltre 50 milioni di morti nel 1918-19 (1). Al momento di scrivere questo editoriale, (Novembre 2021), secondo i dati aggiornati della John Hopkins University, SARS-CoV-2 ha infettato oltre 250 milioni di persone nel mondo (quasi 5 milioni in Italia), causando oltre 5,1 milioni di morti (oltre 132 mila solo in Italia). Nonostante i considerevoli progressi compiuti nella comprensione dei meccanismi patogenetici alla base di COVID-19 e i conseguenti miglioramenti nella gestione clinico-terapeutica, la diffusione del virus sembra virtualmente inarrestabile. L'utilizzo di misure di contenimento "fisiche" (mascherine, distanziamento sociale, igiene delle mani) è certamente idoneo, ma non sufficiente, a contenere il contagio (2), cosicché – in analogia ad altre malattie infettive – i vaccini divengono uno (lo) strumento cardine per limitare la diffusione del virus e mitigarne le drammatiche conseguenze. A mero titolo informativo, si stima che la sola vaccinazione contro dieci comuni malattie infettive abbia consentito di evitare 50 milioni di morti nel primo ventennio di questo secolo, e che possa prevenirne altri 47 milioni nei prossimi 10 anni (3). Solo questi numeri basterebbero a far comprendere quanto la vaccinazione abbia mitigato, e soprattutto quanto lo possa fare in futuro, l'impatto delle malattie infettive sul benessere collettivo, sui sistemi sanitari, sulla società ed anche sull'economia.

Senza entrare nel merito specifico della differente composizione, formulazione e meccanismo d'azione dei vaccini anti COVID-19, oggetto di due brillanti articoli di revisione pubblicati da Puricelli et al. in questo numero della rivista (4,5), appare importante sottolineare il rilevante contributo che la Medicina di Laboratorio possa offrire nell'ambito della campagna vaccinale anti COVID-19.

In un'accezione olistica, la Medicina di Laboratorio può essere definita disciplina "*i cui risultati si traducono in informazioni utili (se non indispensabili) a migliorare la cura e/o mantenere il benessere della popolazione*" (6). In questo preciso contesto si colloca il possibile utilizzo di esami di laboratorio per supportare le Autorità governative e/o sanitarie nell'ottimizzazione dei protocolli vaccinali. Prima di entrare nello specifico, giova ricordare come l'efficacia clinica di un vaccino possa essere valutata a vari livelli, utilizzando diversi indicatori, quali prevenzione dell'infezione, riduzione della carica infettiva nei soggetti infettati, attenuazione della sintomatologia, prevenzione dell'ospedalizzazione e del ricovero in terapia intensiva e, infine, riduzione della mortalità. Questi esiti clinici sono influenzati dall'efficacia della formulazione vaccinale, ma anche da variabili individuali (demografiche, cliniche e biologiche) nella risposta vaccinale, tra le quali rientrano la risposta immunitaria umorale (anticorpale), la risposta immunitaria cellulo-mediata (cellulare) e la memoria immunologica. In che misura gli esami di laboratorio possano aiutare a decifrare la risposta immunitaria pre- e post-vaccinale e supportare, quindi, la campagna vaccinale è ancora oggetto di accesi dibattiti istituzionali, cui la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) ha contribuito con articoli pubblicati su questa stessa rivista (7,8).

Nondimeno, nuove evidenze rese disponibili dalla letteratura scientifica sembrano rafforzare la convinzione che la Medicina di Laboratorio possa giocare un ruolo importante nella caratterizzazione della risposta immunitaria e supportare, quindi, la programmazione della campagna vaccinale contro COVID-19, così come riassunto nella Tabella 1. Un aspetto particolarmente interessante è la possibilità di identificare soggetti con pregressa infezione asintomatica da SARS-CoV-2 (in media fino al 70% della popolazione) (9) ed elevato titolo anticorpale pre-vaccinale, che si rende possibile solo mediante accertamento di sieropositività. Oltre alla comprensibile inopportunità di innalzare ulteriormente una risposta immunitaria già sufficiente a contrastare il virus (e le sue varianti),

Corrispondenza a: Giuseppe Lippi, Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona, Piazzale L.A. Scuro, 10, 37134 Verona, E-mail giuseppe.lippi@univr.it

Ricevuto: 15.11.2021

Accettato: 16.11.2021

Pubblicato on-line: 25.11.2021

DOI: 10.19186/BC_2021.073

Tabella 1

Significato clinico degli esami di laboratorio nella caratterizzazione della risposta immunitaria e nella gestione della campagna vaccinale anti COVID-19

Priorizzare vaccinazione in:

- Soggetti sieronegativi (senza pregressa infezione da SARS-CoV-2)
- Soggetti sieropositivi (con pregressa infezione da SARS-CoV-2) ma ridotto titolo anticorpale

Somministrare dosi aggiuntive (booster) in:

- Soggetti vaccinati con limitata risposta umorale e/o cellulare (immunodepressi, pazienti oncologici, ecc.)
- Soggetti con prematuro decadimento della risposta umorale e/o cellulare (anziani, polipatologici, dializzati, ecc.)

la somministrazione del vaccino si può associare a maggiore incidenza di effetti collaterali in soggetti con elevati livelli di anticorpi, come dimostrato dallo studio di Tissot et al. (10). L'opportunità di priorizzare la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino (i cosiddetti "booster") a fasce specifiche della popolazione è un altro aspetto che assume particolare rilievo, soprattutto a seguito della pubblicazione di un'analisi epidemiologica su scala nazionale condotta in Israele, che evidenzia come la somministrazione della dose aggiuntiva del vaccino mRNA BNT162b2 a distanza di 6 mesi dalla fine del ciclo vaccinale primario, dimostri un'efficacia di oltre il 90% nel prevenire il rischio di sviluppare malattia grave e ospedalizzazione per COVID-19 rispetto alla sola seconda dose (11). Ciò va di pari passo con l'evidenza che il tasso delle cosiddette "breakthrough (SARS-CoV-2) infections", cioè infezioni virali che coinvolgono soggetti vaccinati, aumenta progressivamente nel tempo ed è più probabile a seguito del decadimento del titolo di anticorpi neutralizzanti il virus (12).

A fronte di questi aspetti, che appaiono oggi incontrovertibili, permangono alcune aree meno certe e definite. A prescindere dall'introduzione di uno standard internazionale per il monitoraggio sierologico (NIBSC code 20/136), l'armonizzazione degli immunodosaggi per la quantificazione degli anticorpi (neutralizzanti) anti-SARS-CoV-2 è ancora lontana (13). Soprattutto, cominciano solo ora a emergere dati che correlano il titolo anticorpale espresso in Binding Antibodies Unit (BAU) con il grado di protezione dall'infezione (14). Malgrado la maggior parte degli immunodosaggi per anticorpi contro la proteina spike o il suo dominio di legame recettoriale (receptor binding domain, RBD) oggi disponibili in commercio, dimostrino buona correlazione con i test di neutralizzazione (15), non esistono indicazioni definitive in merito al tipo di misura in grado di garantire le migliori prestazioni in termini di correlazione con il potenziale neutralizzante del siero e/o del plasma (anticorpi totali, IgG o IgA; anti-spike o anti-RBD). Ancora meno chiaro è il ruolo dei test commerciali rivolti alla valutazione della risposta cellulosa-mediata, basati sul principio della stimolazione linfocitaria e quantificazione del rilascio di interferone gamma. Malgrado alcune indagini preliminari dimostrino i possibili vantaggi derivanti dall'utilizzo di queste metodiche per monitorare la risposta cellulare post-vaccinale (16,17), non esiste tuttora una correlazione attendibile tra i valori ottenuti con questi test e la presunta efficacia vaccinale.

In conclusione, negare o ignorare il potenziale contributo che la Medicina di Laboratorio possa offrire oggi nell'ambito della gestione della campagna vaccinale anti COVID-19 appare poco saggio e lungimirante (18), considerando soprattutto il costo elevato e le considerevoli difficoltà incontrate nell'approvvigionamento dei vaccini, la necessità di raggiungere un'ampia immunità di gregge al fine di limitare la circolazione del virus (fino al 90% della popolazione dovrebbe essere immunizzata) e la verosimile necessità di ricorrere a "richiami" (dosi booster) relativamente frequenti per evitare il decadimento della protezione immunitaria (19,20). Nondimeno, è necessario stimolare la ricerca biomedica al fine di ottenere altre informazioni biologiche, analitiche, cliniche e logistiche, che consentano di giungere alla definizione di un pannello di esami di laboratorio che si riveli concretamente efficace per contribuire all'ottimizzazione della campagna vaccinale anti COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Sampath S, Khedr A, Qamar S, et al. Pandemics throughout the history. *Cureus* 2021;13:e18136.
2. Borchering RK, Viboud C, Howerton E, et al. Modeling of future COVID-19 Cases, hospitalizations, and deaths, by vaccination rates and nonpharmaceutical intervention scenarios - United States, April-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:719-24.
3. Toor J, Echeverria-Londono S, Li X, et al. Lives saved with vaccination for 10 pathogens across 112 countries in a pre-COVID-19 world. *Elife* 2021;10:e67635.
4. Puricelli C, Carnaghi B, Dianzani U, et al. SARS-CoV-2 e la nuova era dei vaccini Parte I: Introduzione sulle tipologie dei vaccini e sui loro meccanismi di azione. *Biochim Clin* 2022;46:9-15.
5. Puricelli C, Carnaghi B, Dianzani U, et al. SARS-CoV-2 e la nuova era dei vaccini Parte II: I vaccini oggi in uso per contrastare la pandemia da COVID-19 e il ruolo del laboratorio nella campagna vaccinale. *Biochim Clin* 2022;46:16-33.
6. Lippi G, Plebani M. A modern and pragmatic definition of Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1171.
7. Lippi G, Sciacovelli L, Trenti T, et al. Cinetica e caratteristiche biologiche della risposta umorale all'infezione da SARS-CoV-2: implicazioni vaccinali. *Biochim Clin* 2021;45:87-9.

8. Plebani M, Banfi G, Lippi G. Valutazione della risposta anticorpale post-vaccino COVID-19: fiat lux. *Biochim Clin* 2021;45:228-9.
9. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. *Ann Intern Med* 2021;174:1344-5.
10. Tissot N, Brunel AS, Bozon F, et al. Patients with history of COVID-19 had more side effects after the first dose of COVID-19 vaccine. *Vaccine* 2021;39:5087-90.
11. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021:S0140-6736(21)02249-2. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02249-2.
12. Blain H, Tuaille E, Gamon L, et al. Receptor binding domain-IgG levels correlate with protection in residents facing SARS-CoV-2 B.1.1.7 outbreaks. *Allergy* 2021 doi: 10.1111/all.15142.
13. Infantino M, Pieri M, Nuccetelli M, et al. The WHO International Standard for COVID-19 serological tests: towards harmonization of anti-spike assays. *Int Immunopharmacol* 2021;100:108095.
14. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 doi: 10.1038/s41591-021-01540-1.
15. Padoan A, Cosma C, Bonfante F, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies after one or two doses of Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer): Kinetics and comparison with chemiluminescent assays. *Clin Chim Acta* 2021;523:446-53.
16. Jaganathan S, Stieber F, Rao SN, et al. Preliminary evaluation of QuantiFERON SARS-CoV-2 and QIArearch Anti-SARS-CoV-2 total test in recently vaccinated individuals. *Infect Dis Ther* 2021;10:2765-76.
17. Tychala A, Meletis G, Katsimpourlia E, et al. Evaluation of the QuantiFERON SARS-CoV-2 assay to assess cellular immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in individuals with low and high humoral response. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 doi: 10.1080/21645515.2021.1991710.
18. Lippi G, Henry BM, Plebani M. Optimizing effectiveness of COVID-19 vaccination: will laboratory stewardship play a role? *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1885-8.
19. Lippi G, Henry BM, Plebani M. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies testing in recipients of COVID-19 vaccination: why, when, and How? *Diagnostics (Basel)* 2021;11:941.
20. Monto AS. The future of SARS-CoV-2 vaccination - lessons from influenza. *N Engl J Med* 2021;385:1825-7.