

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

“Study of Comirnaty vaccine effectiveness among healthcare workers of Genoa San Martino Polyclinic Hospital one year after the start of vaccination campaign”

“Studio sull'effectiveness del vaccino Cominarty nella coorte di operatori sanitari del policlinico San Martino di Genova a un anno dall'inizio della campagna vaccinale.”

RELATORE

C.mo Prof. Giuseppe Murdaca

CORRELATORI

Prof. Andrea Orsi - Dott. Nicola Calcavecchia

LAUREANDA

Memekeng K Noël Péjolie

ANNO ACCADEMICO 2020-2021

A Dio l'onnipotente e datore di vita

Al mio amato marito Arnaud per il suo sostegno e il
suo amore incondizionato.

INDICE

Sommario

ABSTRACT.....	7
RIASSUNTO.....	9
1. Generalità sull'infezione a SARS-CoV-19.....	11
1.1. Etiologia, storia, varianti.....	11
1.2. Eziopatogenesi.....	12
1.2.1. Epidemiologia.....	12
1.2.2. Modalità di trasmissione.....	16
1.2.3. Fattori di rischio.....	17
1.2.4. Fattori protettivi.....	18
1.2.5. Fisiopatologia e manifestazioni cliniche.....	19
1.2.6. Diagnosi.....	26
2. Strategie di lotta contro l'infezione a sars-cov-2.....	31
2.1. Metodi di prevenzione non farmacologici dall'infezione a SARS-CoV-2.....	31
2.1.1. Il distanziamento fisico.....	31
2.1.2. Igiene delle mani e uso del filtrante facciale.....	31
2.1.3. Quarantena e isolamento dei casi testati positivi.....	32
2.1.4. Il contact tracing.....	33
2.2. metodi di prevenzione farmacologici: i vaccini.....	34
2.2.1. vaccini non basati sugli acidi nucleici.....	34
2.2.2. Vaccini basati sugli acidi nucleici.....	38
2.3. Focus sul vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2.....	40
2.3.1. Definizione e storia.....	40
2.3.2. Composizione.....	40
2.3.3. Posologia e modo di somministrazione.....	41
2.3.4. Conservazione e trasporto.....	42
2.3.5. Meccanismo d'azione.....	42
2.3.6. Efficacia.....	42
2.3.7. Effetti avversi.....	43
2.3.8. Controindicazioni.....	43
3. Effectiveness del vaccino Comirnaty nella coorte degli operatori sanitari del S.Martino.....	45
3.1. Obiettivo: valutare l'effectiveness del Booster Pfizer-Biontech.....	45

3.2. Materiali e metodi.....	46
3.2. Risultati.....	47
4.4 Discussione.....	51
4.5 Conclusioni.....	52
BIBLIOGRAFIA	55
Ringraziamenti	63

ABSTRACT

"The Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2) virus" caused a pandemic that affected the lives of millions of people.

Among the most affected category there were, for professional risk reasons, the healthcare workers (HCWs).

In Italy the vaccination campaign started on December 27th 2020 and first targeted the HCWs.

This study evaluated the effectiveness of Comirnaty vaccine among HCWs of San Martino Polyclinic Hospital (Genoa, Italy).

The study was a dynamic data cleanup and used a negative design test. All analyses were performed in the KNIME platform.

Subjects who completed a three-dose Comirnaty vaccination course in our vaccination hub were included. The study cohort was selected by combining vaccination data with molecular and serological surveillance data of HCWs of San Martino Polyclinic Hospital. For greater accuracy, our dataset was compared with the official positivity report provided by the Liguria Region.

In the first set of analyses, the final cohort (updated to 30/11/2021) was composed of 2640 HCWs.

Among the HCWs, only 4 of those with a booster dose tested positive to SARS-CoV-2. By contrast, among those vaccinated with the primary course only, 31 tested positive. The effectiveness of the primary course and booster, in comparison with the primary course only, was 85% higher. Our results are consistent with those obtained in other international studies.

In a second set of analyses, the final cohort (updated to 7/2/2022) was composed of 3034 HCWs. The following cumulative incidence rates were calculated as follows: between 27/12/20 (start of the observation period) and the first dose; between the first and second dose; between the second and the booster dose; after the booster dose. These were, respectively, of 0,5%, 0,1%, 1,2% and 13,9%. These findings are consistent with the observed pandemic phase.

RIASSUNTO

Il coronavirus SARS-Cov2 ha dato luogo ad una pandemia che ha influenzato le vite di centinaia di milioni di persone. Tra le categorie più colpite, per ragioni di rischio professionale, vi è quella degli operatori sanitari (HCWs). Dal 27/12/2020 è partita in Italia la campagna vaccinale che ha interessato in primis gli HCWs.

Lo studio consiste in una pulizia dinamica di dati ed è stato utilizzato un test negative design.

Il lavoro di data analysis è stato eseguito tramite piattaforma KNIME

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'effectiveness del vaccino Comirnaty nella coorte degli HCWs del Policlinico San Martino di Genova (HSM).

Abbiamo prima filtrato i soggetti che hanno completato, nell' hub vaccinale di HSM, un ciclo completo di tre dosi di Comirnaty. I dati sono stati ulteriormente integrati con il report delle positività della Regione Liguria. Infine abbiamo identificato la nostra coorte tramite i dati delle sorveglianze sierologiche e molecolari eseguite sugli HCWs del HSM.

In una prima serie di analisi abbiamo ottenuto una coorte (aggiornata al 30/11/2021) di 2640 HCWs del HSM. Tra questi, solo 4 di quelli vaccinati con ciclo primario + booster sono risultati positivi. Invece, tra gli HCWs del HSM con il solo ciclo primario, sono risultati 31 positivi. Permettendoci di stimare l'effectiveness del booster rispetto a quella del solo ciclo primario, a più dell'85%. Risultato che afferma i dati prodotti in ambito internazionale sul vantaggio protettivo del booster.

In una seconda serie di analisi, aggiornata al 07/02/2022, abbiamo ottenuto una coorte di 3034 operatori sanitari. Su questa coorte abbiamo calcolato l'incidenza cumulativa nei seguenti intervalli: tra il 27/12/2020 e la data della prima dose; fra prima e seconda dose; fra seconda e terza dose; e dopo la terza. I valori ottenuti sono rispettivamente dello 0,5%, 0,1%, 1,2% e 13,9%. L'andamento di tali dati risulta conforme alla fase di picco pandemico preso in considerazione.

1. Generalità sull'infezione a SARS-CoV-19

1.1. Etiologia, storia, varianti

I coronavirus appartengono all'ordine *Nidovirales*, nella famiglia dei *coronaviridae*. Questa famiglia si suddivide in due sottofamiglie: *Coronavirinae* e *Torovirinae*. La sottofamiglia *Coronavirinae* è ulteriormente suddivisa in quattro generi: Alpha- , Beta- , Gamma- e Deltacoronavirus (1). In totale, sono stati scoperti sette coronavirus umani (HCoV), inclusi HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome), MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome) e SARS-CoV-2 che possono causare malattie respiratorie, enteriche, epatiche e neurologiche (2,3). Il SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), responsabile della malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) è l'ultimo di questa famiglia di virus già nota dagli anni 60. È un virus a RNA a filamento singolo positivo responsabile di una grave sindrome respiratoria nell'uomo (4). Appartiene al genere *betacoronavirus* ed è geneticamente molto simile alla SARS-CoV (circa 80%) (4,5) e al MERS-CoV (circa 54%) (4), altri due betacoronavirus che hanno causato più di 10.000 casi cumulativi negli ultimi due decenni, con tassi di mortalità del 10% per SARS-CoV e del 37% per MERS-CoV (1,2). Il SARS-CoV-2 è stato identificato per la prima volta nel dicembre 2019 in un lavoratore del wet market di Wuhan in Cina da cui è scoppiato una grave epidemia che nel arco di poco si è diffusa in tutto il mondo (2–4).

Da questo momento ad oggi sono stati identificati cinque varianti d'interesse epidemiologiche chiamati dalle raccomandazioni dall'OMS utilizzando lettere dell'alfabeto greco, cioè (6):

-La variante alfa: identificata per la prima volta su un campione originario nel Regno Unito a settembre 2020

-la variante Beta: identificata per la prima volta a maggio 2020 su un campione originario del Sudafrica

-la variante Gamma: identificata per la prima volta a novembre 2020 su un campione originario del Brasile

- la variante Delta: identificata per la prima volta a ottobre 2020 su un campione originario dell'India

- la variante Omicron: identificata sui prelievi originari di molti paesi a novembre 2021.

Questi varianti sono diversi tra di loro su aspetti tale trasmissibilità, la gravità della malattia, il rischio di reinfezione e l'impatto sulla diagnosi e sulle prestazioni del vaccino (6).

1.2. Eziopatogenesi

1.2.1. Epidemiologia

Dall'inizio di Marzo 2020 visto l'andamento dei casi , l'infezione a SARS-CoV-2 è stata dichiarata pandemia dal direttore generale dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Salute)(7,8). In effetti da dicembre 2021 fino al 12 di gennaio 2022 in tutto il mondo sono stati 312 173 462 i casi confermati di Covid-19 tra cui 5 501 000 i morti accertati (9). La regione la più colpita è stata l'America (oltre 114milioni di casi confermati) e quella meno colpita l'Africa (7 milioni di casi confermati). L'Europa viene in seconda posizione con oltre 113 milioni di casi (10). La situazione italiana si è rivelata drammatica. Infatti, l'Italia è l'ottavo paese al mondo sui più di 240 paesi sorvegliati ad essere colpito con oltre 7 774 863 casi confermati e più di 139 559 morti accertati di Covid-19 (10,11). Questi dati sono in aumento costante. In effetti al 21 dicembre 2021, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) segnalava 5.431.205 i casi confermati di COVID-19 diagnosticati in Italia dai laboratori di riferimento regionali e 135.187 decessi dall'inizio della pandemia(12). Ad oggi la variante omicron rappresenta la variante predominante di SARSCoV-2 in Italia, con una prevalenza stimata al 95,8%.

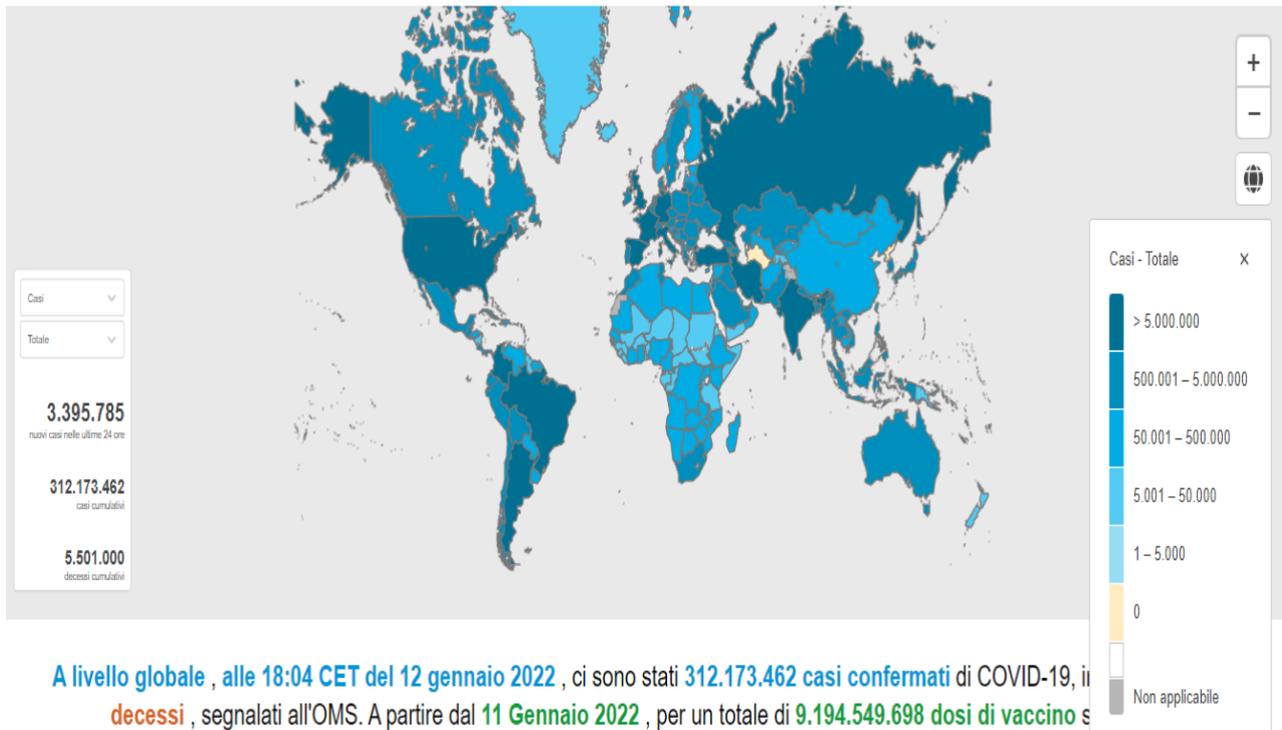


Figura 1. Situazione globale dell'infezione a Covid-19 il 12/01/2022 (9)



Figura 2. Situazione in Italia dell'infezione a Covid-19 il 12/01/2022 (13)

12 gennaio 2022 - Aggiornamento casi Covid-19

Dati aggregati quotidiani Regioni/PPAA - Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità

REGIONE	CASI COVID-19 CONFERMATI										TAMPONI					
	Ricoverti con sintomi	Terapia intensiva		isolamento domiciliare	Totale attualmente positivi	DINAC39 GUARITI	DECEDUTI	Casi identificati da test molecolare	Casi identificati da test antigenico rapido	CASI TOTALI	Incremento casi totali (rispetto al giorno precedente)	Totale persone testate	Tamponi processati con test molecolare	Tamponi processati con test antigenico rapido	TOTALE tamponi effettuati	Incremento tamponi totali (rispetto al giorno precedente)
		Totale (ricoverati)	Ingressi del giorno													
Lombardia	3.317	253	15	546.926	550.496	1.055.277	35.610	1.113.600	527.783	1.641.383	41.050	7.263.689	13.621.989	13.389.780	27.011.769	221.167
Veneto	1.387	197	27	213.611	215.109	584.749	12.621	692.429	180.198	872.561	10.811	2.591.857	8.579.764	12.313.000	20.802.764	144.209
Campania	1.128	79	13	204.197	205.402	545.599	8.641	716.177	43.461	759.638	27.034	4.091.264	7.007.052	3.632.499	10.639.551	118.028
Emilia-Romagna	2.187	148	16	240.350	242.689	473.197	14.448	622.130	108.200	730.330	18.631	2.466.469	7.611.025	4.692.498	12.303.523	73.599
Lazio	1.629	202	19	186.541	188.372	447.150	9.438	595.944	49.016	644.960	12.027	5.323.229	7.215.723	6.771.065	13.986.788	100.539
Piemonte	1.934	147	13	154.733	156.814	472.330	12.207	418.672	222.679	641.351	17.147	3.278.209	4.291.734	7.905.762	12.167.496	99.388
Toscana	1.153	123	11	177.438	178.714	347.898	7.755	421.807	112.550	534.357	13.343	3.870.512	5.690.750	4.144.327	9.835.082	72.199
Diolla	1.279	165	16	139.482	140.823	334.744	7.765	435.181	48.251	483.432	13.048	3.429.173	4.022.690	4.945.953	8.968.603	62.879
Puglia	490	51	2	65.240	65.783	294.663	7.032	347.778	19.690	367.470	3.993	1.844.639	3.190.092	3.019.149	6.515.241	86.031
Liguria	687	40	2	19.757	20.484	174.778	4.685	174.470	25.477	199.947	5.984	1.091.489	2.082.511	1.706.480	3.789.001	34.242
Friuli Venezia Giulia	351	40	0	40.364	40.720	149.919	4.301	130.420	41.549	191.973	4.621	990.408	2.741.210	2.036.918	4.778.128	30.934
Marche	268	58	3	10.627	10.953	151.170	3.298	165.421	0	165.421	2.389	1.297.062	1.720.861	446.683	2.167.544	16.998
Abruzzo	139	33	0	57.247	57.620	91.524	2.080	114.980	30.839	151.824	3.912	1.094.008	1.798.105	2.183.740	3.981.851	35.433
Calabria	394	38	2	30.425	30.861	100.829	1.687	128.008	5.369	133.377	2.288	1.493.229	1.326.622	479.456	1.806.078	13.981
Lombardia	208	14	0	34.102	34.324	81.999	1.540	94.300	25.294	119.809	2.080	584.190	1.398.914	1.720.424	3.125.336	19.149
P.A. Bolzano	79	17	1	15.880	15.970	100.287	1.324	82.231	35.390	117.561	2.310	576.205	796.683	2.346.707	3.149.390	14.874
Sardegna	213	27	1	17.606	17.848	81.953	1.753	101.400	104	101.504	1.307	1.290.179	1.568.191	1.318.472	2.886.662	20.723
P.A. Trento	130	27	1	25.370	25.527	98.279	1.438	99.969	45.279	85.240	2.278	489.037	796.395	1.198.192	1.994.587	13.164
Basilicata	73	1	0	11.834	11.908	32.813	645	45.366	0	45.366	915	274.467	547.030	30.566	577.605	3.209
Valle d'Aosta	51	5	0	5.485	5.541	15.854	492	14.542	7.347	21.887	622	118.232	129.588	280.039	389.623	2.714
Molise	27	2	0	5.863	5.887	15.150	512	19.476	2.073	21.549	798	312.039	321.945	75.468	347.413	5.597
TOTALE	17.309	1.669	156	2.203.082	2.222.060	5.609.136	138.874	6.434.616	1.536.453	7.971.068	196.224	43.353.643	76.764.844	74.573.189	151.338.033	1.190.567

Note:

La regione Basilicata comunica che alla data odierna, il dato relativo al valore giornaliero dei "Casi identificati da test antigenici" risulta uguale a 0. In quanto, per essendo committitori, i test rapidi risultano positivi sono tutti risultati con tamponi processati con test molecolare.

La regione Campania comunica che 5 decessi registrati oggi, rispetto al periodo compreso tra il 25/12/2021 e il 31/12/2021.

La regione Emilia Romagna comunica che sono stati eliminati 7 casi, comunicati nei giorni precedenti, in quanto pubblicati non casi COVID-19.

La regione Friuli Venezia Giulia comunica che sono stati eliminati 12 casi, 11 test antigenici non confermati da test molecolari e 1 caso rimosso dopo revisione.

La P.A. di Bolzano comunica che dai 2.059 ruzzi positivi, 55 derivano da test antigenici confermati da test molecolari e che sono stati eliminati 3 casi positivi a test antigenici ma negativi a test molecolari.

La regione Sicilia comunica che i decessi riportati in data odierna al riferimento ai seguenti giorni: N. 21/11/01/21 - N. 11/12/01/21 - N. 21/01/22 - N. 1/02/01/22 - N. 1/10/01/21 - N. 1/10/01/21.

La regione Toscana comunica che l'ultimo numero di decessi segnalati in data odierna è legato ad una verifica effettuata nell'ambito territoriale di Livorno che ha permesso di individuare 27 ulteriori pazienti con COVID-19 deceduti nell'arco di 6 mesi, così dal 12 giugno al 6 gennaio, che non erano stati comunicati.

Figura 3. Ripartizione casi covid-19 nelle regioni italiani il 12/01/2022 (11)

1.2.2. Modalità di trasmissione

Secondo i modelli attuali, la principale modalità di trasmissione del COVID-19 sembra essere tramite goccioline respiratorie infettive disperse dalle mucose. Questa trasmissione può effettuarsi in diversi modi:

-in modo diretto: tramite contatti stretti con la persona infetta. Ad esempio, Il virus può diffondersi direttamente dalla bocca o dal naso di una persona infetta in piccole particelle liquide quando tossisce, starnutisce, parla, canta o respira. Un'altra persona può quindi contrarre il virus quando le particelle infettive che passano attraverso l'aria vengono da lui inalate (trasmissione per via aerea a corto raggio) o se le particelle infettive entrano in contatto diretto con le sue mucose (occhi, naso, o bocca) (trasmissione di goccioline) (14–16).

-modo indiretto: La trasmissione può avvenire anche attraverso superfici nelle immediate vicinanze della persona infetta o con oggetti da lui o su lui utilizzati. Dopo contatto con questi oggetti o superfici, le persone si infettano toccandosi gli occhi, naso o bocca(14–16).

-Il virus può diffondersi anche in ambienti interni scarsamente ventilati e/o affollati, dove le persone tendono a trascorrere periodi di tempo più lunghi. Questo perché gli aerosol possono rimanere sospesi nell'aria o viaggiare più lontano dalla distanza di conversazione (questo è spesso chiamato aerosol a lungo raggio o trasmissione per via aerea a lungo raggio). Degli studi sono in corso per capire meglio questa via di trasmissione (15–17).

Secondo dei dati recenti, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno sintomi, le persone infette possono essere contagiose. In effetti quelle non ancora sintomatiche sembrano essere più contagiose nei giorni precedenti l'inizio della sintomatologia. Possono trasmettere il virus anche quelle persone positive ma asintomatiche(18,19).

La trasmissione oro-fecale è stata ipotizzata per via della presenza del virus nel tratto gastrointestinale e nelle feci ma ulteriori studi sono necessari per chiarire questa ipotesi. Secondo degli studi disponibili al momento, questa via di trasmissione sembra essere di minima importanza(14,20).

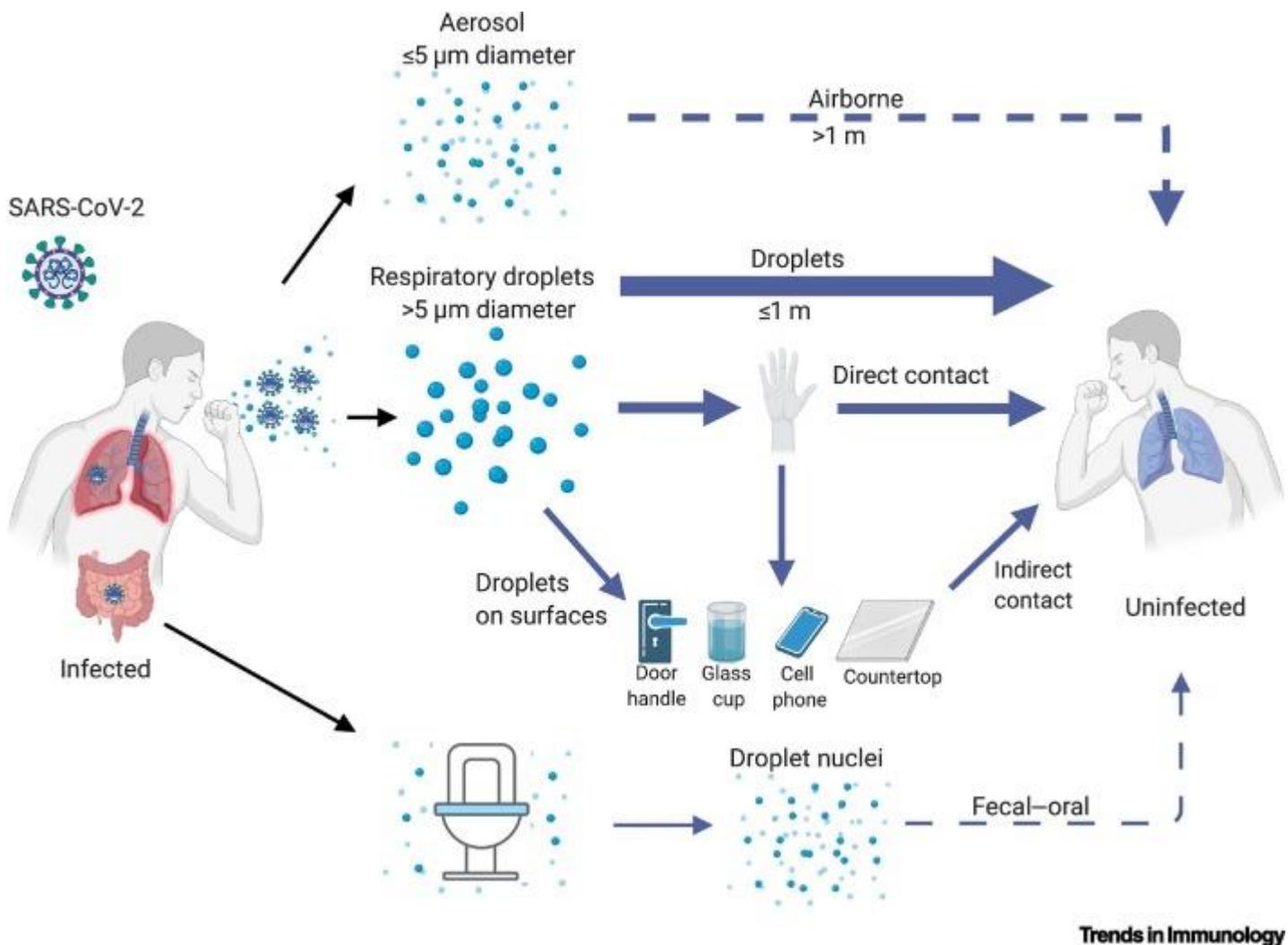


Figura 4. Vie di trasmissione infezione a SARS-CoV-2 (14)

1.2.3. Fattori di rischio

Tutti possono contrarre l'infezione a COVID 19 però esistono delle condizioni per cui le persone sono più a rischio non solo di contrarre l'infezione ma anche di sviluppare forme gravi ad alta morbilità. I fattori di rischio più citati nella letteratura sono:

- l'età: più di 60 anni (21–26)
- il sesso maschile (22,23,25)

-le persone di tutte le età con condizioni mediche preesistenti:

- Obesità(23–25)
- Fumo di sigarette(23,25)
- diabete(21,23–25)
- ipertensione (21–25)
- malattie cardiache(21–25)
- malattie polmonari(21,22,25)
- patologie renali (23–25)
- cancro(21,23,25,26)
- patologie epatiche (24)
- coagulopatie e patologie infiammatorie e sistemiche (24,25)

-il personale sanitario(27,28)

-i contatti stretti/famigliari della persona infetta (25,29,30)

-le persone gravide (23,31,32)

-i residenti/lavoratori delle strutture di lungodegenza e case di cura (23,33).

1.2.4. Fattori protettivi

Nella letteratura pochi sono i fattori riconosciuti come protettivo contro il COVID-19.

I più citati sono:

-essere vaccinato: è stato dimostrato che essere vaccinato diminuisce non solo il rischio di infezione da SARS-CoV-2, ma anche il rischio di fare una malattia grave, di essere ricoverato e il rischio di morte. Però questa protezione si riduce nel tempo per cui sorge la necessità di fare delle dosi aggiuntive/ booster col tempo(34–36) .

-il gruppo sanguigno O del sistema ABO: infatti si pensa che l'interazione tra i gruppi sanguigni e l'infezione da SARS-CoV-2 sia il risultato di anticorpi naturali contro gli antigeni dei gruppi sanguigni che possono agire come parte della risposta immunitaria innata per neutralizzare le particelle virali. In alternativa, gli antigeni del gruppo sanguigno potrebbero fungere da recettori aggiuntivi per il virus e gli individui che sono in grado di

esprimere questi antigeni sulle cellule epiteliali, avrebbero quindi un'elevata propensione a essere colpiti da SARS-CoV-2 (37–40).

-il gruppo sanguigno Rh negativo: degli studi hanno mostrato che indipendentemente del gruppo sanguigno ABO, le persone con Rh negativo hanno un rischio minore rispetto a quelle Rh positive di contrarre l'infezione a COVID-19, di fare casi gravi e hanno minor mortalità(38,41).

1.2.5. Fisiopatologia e manifestazioni cliniche

1-2-5-1 Struttura del SARS-COV-2

I coronavirus sono costituiti da quattro proteine strutturali: la proteina nucleocapside (N) forma il capsido elicoidale per ospitare il suo genoma. L'intera struttura è ulteriormente circondata da un involucro lipidico, che è costituito da proteine S (spike), E (involucro) e M (membrana)(4).

La membrana e le proteine dell'involucro sono necessarie per l'assemblaggio del virus e la proteina spike serve per l'ingresso del virus e il riconoscimento della cellula ospite (4).

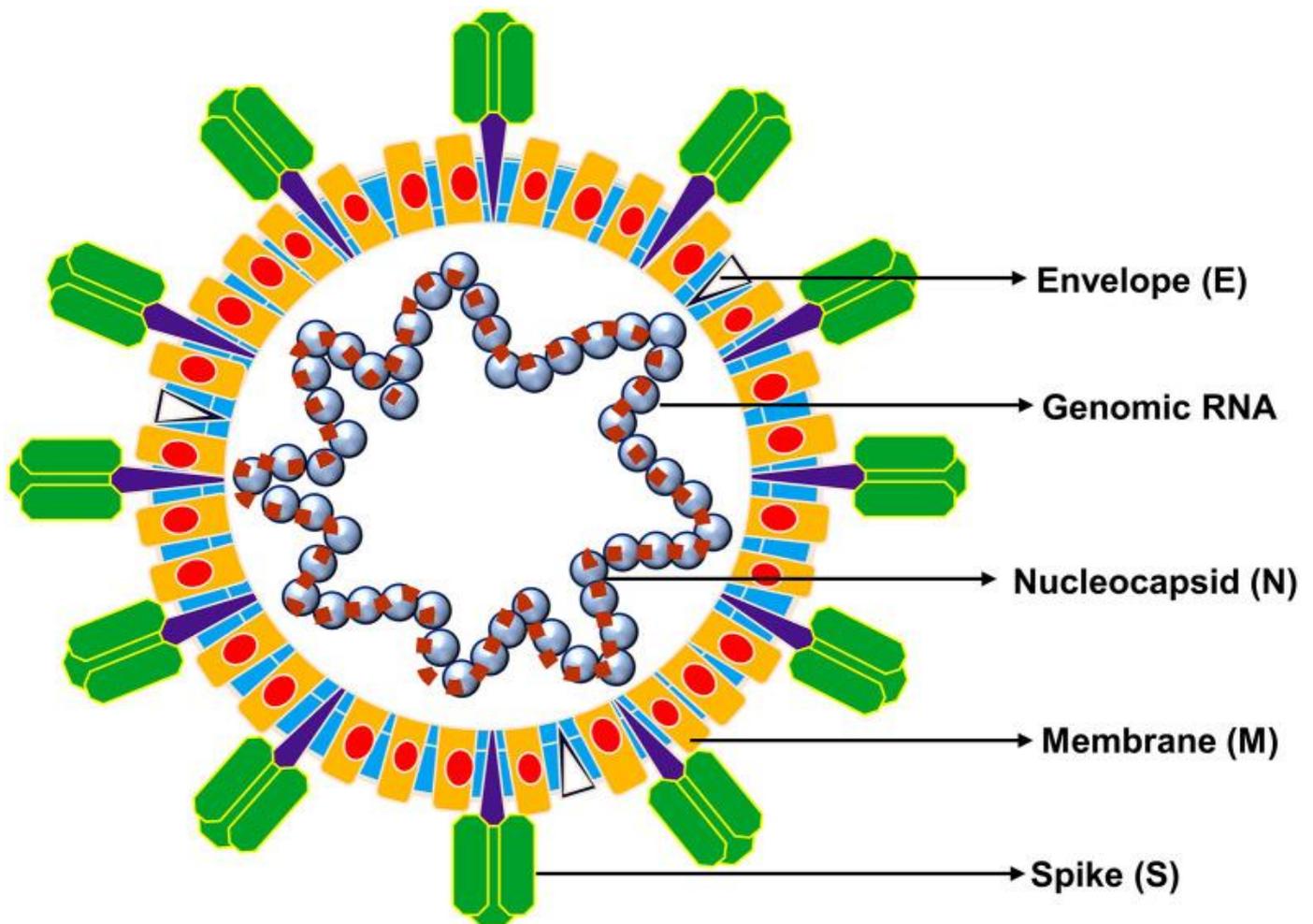


Figura 5 : Struttura dei coronavirus umani (42)

1.2.5.2. Tempo d'incubazione

Il periodo medio di incubazione, che è il tempo dall'esposizione iniziale all'insorgenza dei primi sintomi, sembra essere di circa 4-7 giorni, e il periodo massimo di incubazione potrebbe arrivare fino a 14 giorni (2,4,16,43).

1.2.5.3 Meccanismi cellulari alla base dell'ingresso di SARS-CoV-2 nell'ospite umano

È noto che uno dei modi in cui i virus entrano nelle cellule ospiti è l'endocitosi mediata dal recettore, che viene attivata quando il dominio di legame del recettore del virus si lega al corrispondente recettore sulla cellula ospite (16) . Il SARS-CoV-2 utilizza il recettore ACE2 (Angiotensin-converting Enzyme 2), un recettore della superficie cellulare che è largamente presente nei tessuti umani (cellule epiteliali del tratto respiratorio e

alveolare del polmone, cellule del tratto gastrointestinale, cellule renali, vasi sanguigni, cellule del cuore, cellule cerebrali, cellule del fegato...) (4,44).

La proteina spike del SARS-CoV-2 si lega con alta affinità al recettore ACE-2 che funge da punto di ingresso per l'RNA virale nelle cellule ospiti (2,4,16)

L'assorbimento di SARS-CoV-2 da parte delle cellule ospiti però non dipende solo dal legame della proteina S del virus al recettore ACE-2, ma richiede anche l'innescò della proteina S da parte della proteasi transmembrana serina-2 (TMPRSS2) che è fondamentale per la fusione del virus con la membrana della cellula ospite e il suo successivo ingresso. Pertanto, l'attività sinergica del recettore ACE-2 e TMPRSS2 è necessaria per l'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula(2,16). Questa interazione si traduce nella fusione di membrana e quindi nell'infezione virale. Dopo l'ingresso, il virus usa i meccanismi cellulari (replicazione, trascrizione, traduzione...) per sintetizzare tutto il necessario per produrre nuove particelle virali. Queste ultime vengono assemblate e rilasciate nell'ambiente extracellulare: iniziano così sia il ciclo di replicazione virale che la progressione dell'infezione (42,44).

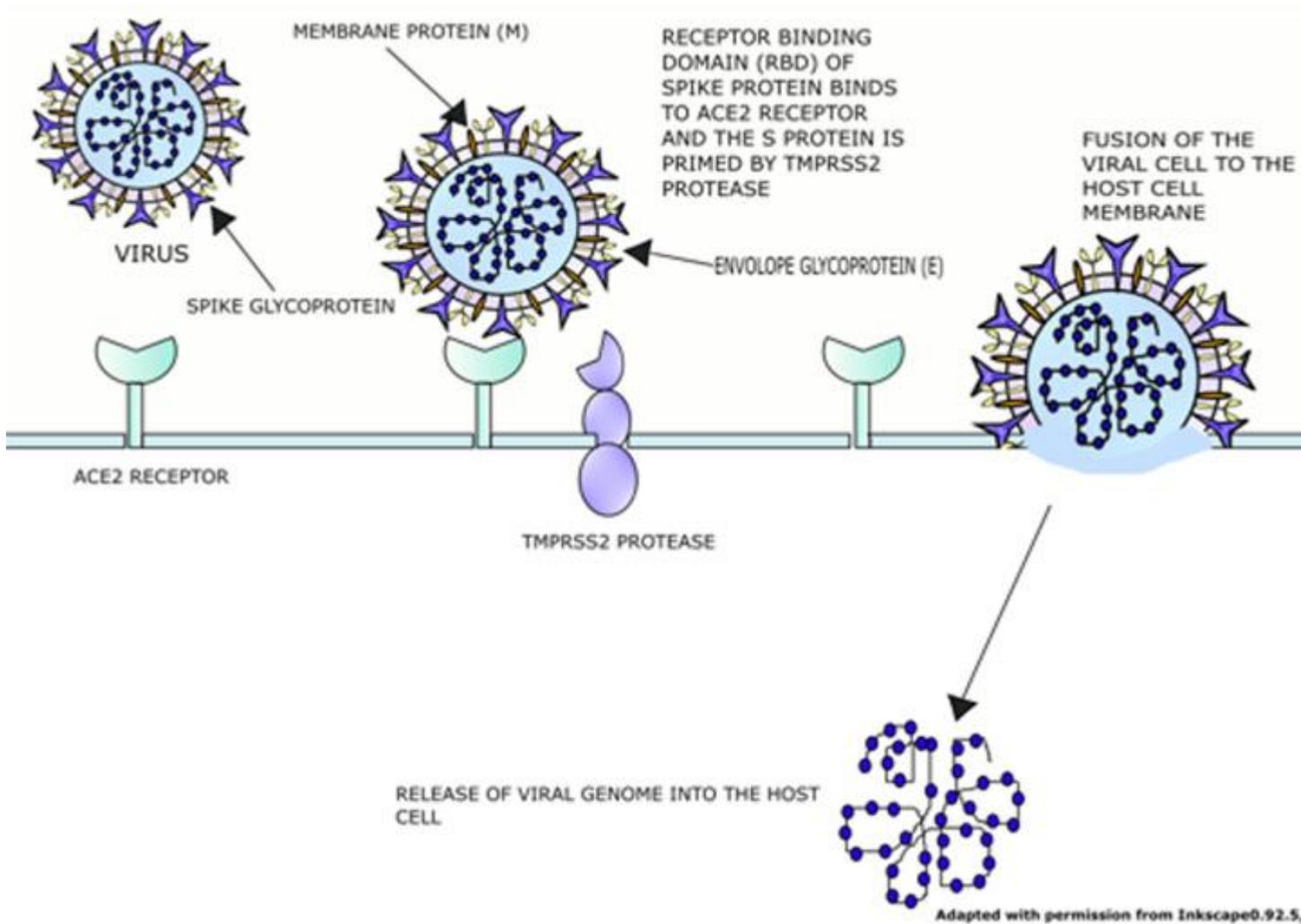


Figura 6: Meccanismo di infezione di una cellula umana dal SARS-CoV-2 (16)

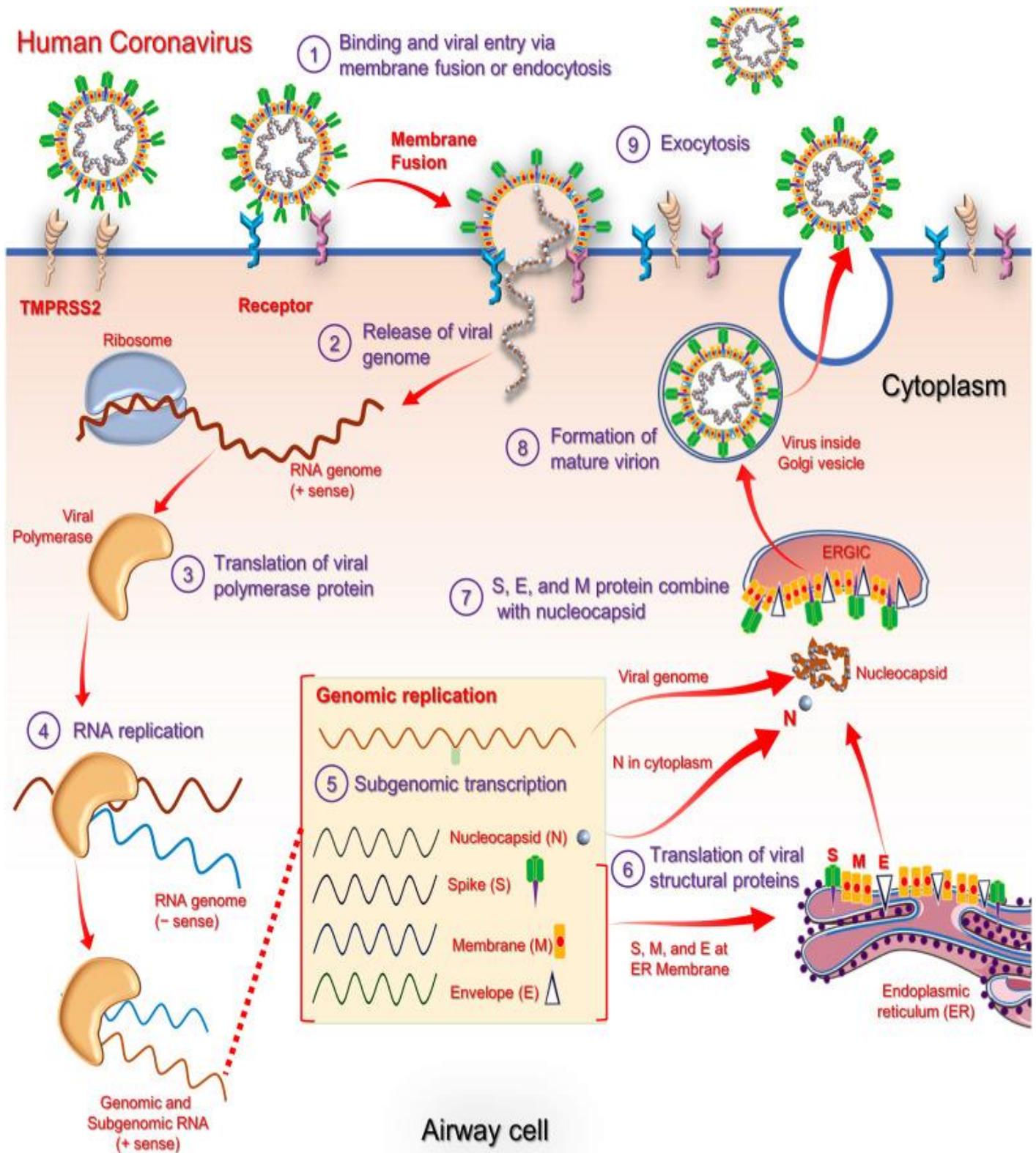


Figura 7: Fenomeni intracellulari dopo penetrazione cellulare dal SARS-CoV-2 (42)

1-2-5-4 Manifestazioni cliniche

Come descritto precedentemente, i ricettori ACE-2 sono largamente diffusi nei tessuti del corpo umano; perciò diversi sistemi possono essere interessati dall'infezione di SARS-COV-2 dando via a quadro clinici diversi e poco specifici (16,42,44). Tuttavia, I sintomi/segni più comuni sono:

- **Manifestazioni Generali**

- febbre (1,2,4,44)
- affaticamento (1,2,4)
- mialgia (1)

- **Manifestazioni Respiratorie**

- tosse (1,2,4,44)
- polmonite interstiziale
- dolore toracico (44)
- emottisi (1)
- espettorato (1)
- dispnea (1,4)

- **Manifestazioni Gastrointestinali**

- diarrea (4,1,44)
- nausea (44)
- vomito (2,44)
- anoressia(2,44)
- dolori addominali (44)

- **Manifestazioni Neurologiche**

-mal di testa (1,44)

-vertigini (2)

-disturbi della coscienza(2)

-confusione (44)

- anosmia(44)

- ageusia(44)

- **Manifestazioni Cardiovascolari**

-endocardite/miocardite con troponine elevate (44)

-rischio tromboembolico elevato con casi di coagulazione intravascolare disseminata ,
trombosi venosa profonda, trombosi arteriosa, embolia polmonare (44)

- **Manifestazioni Renali**

-proteinuria(44)

-ematuria (44)

-rischio di insufficienza renale acuta aumentato (44)

- **Manifestazioni cutanee**

- eruzioni cutanee eritematose, orticaria e porpora a vescicole simili alla
varicella(44)

1.2.6. Diagnosi

Per limitare la propagazione dell'infezione a COVID 19, è cruciale identificare precocemente le persone portatrici del virus SARS-CoV-2 (45). Per questo motivo, sono stati prodotti e proposti numerosi metodi di diagnosi con lo scopo(46,47):

-di rivelare la presenza del virus

-di rivelare la presenza degli anticorpi antivirali

Il materiale usato per realizzare queste tecniche diagnostiche può essere il sangue per i test sierologici o più frequentemente un prelievo di materiale dalle vie respiratorie (tampone nasofaringeo, tampone orofaringeo, saliva, lavaggi, aspirati...) (46,48).

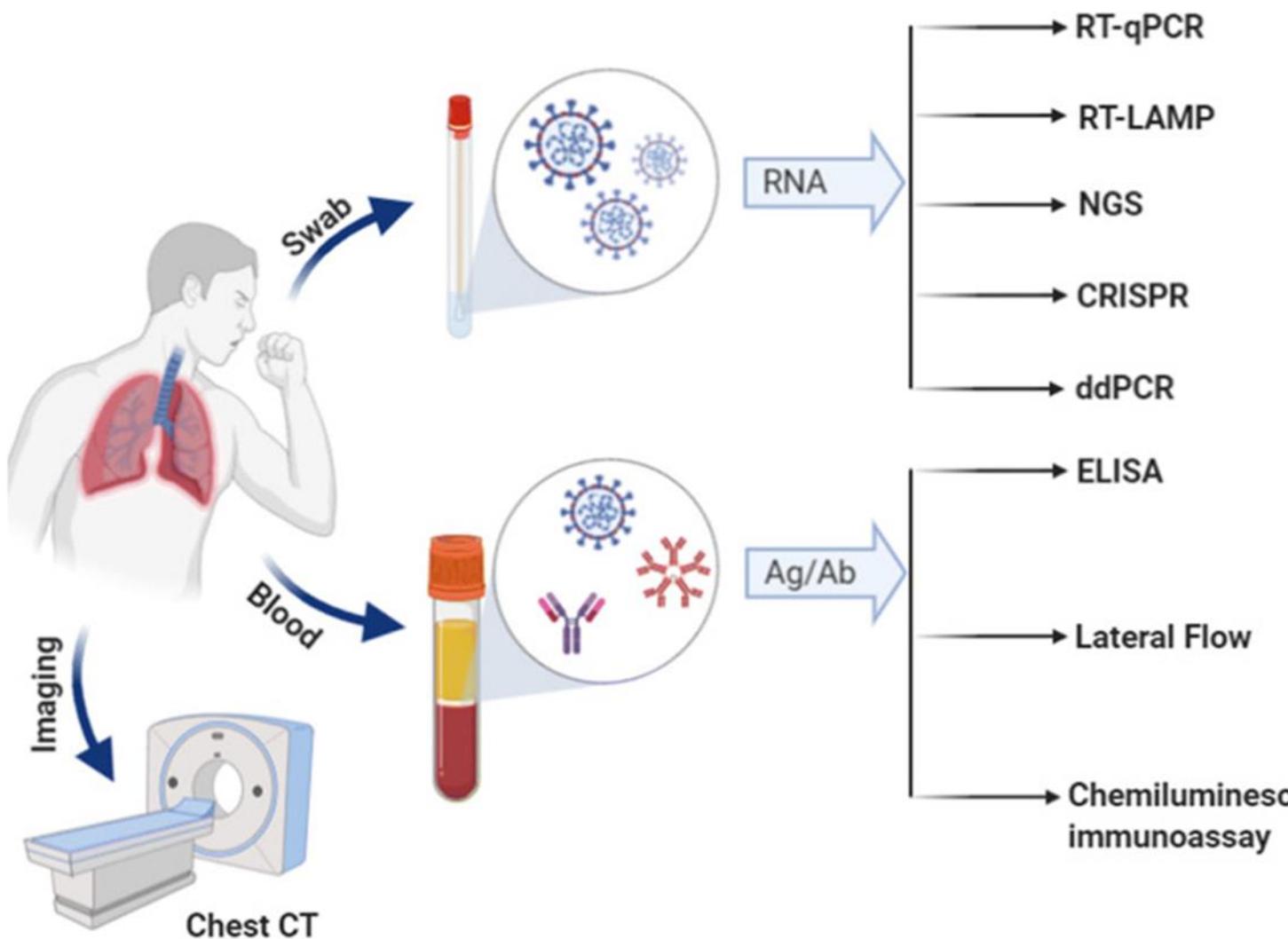


Figura 8: principali metodi di diagnosi dell'infezione a SARS-CoV-2 (47)

1.2.6.1. Test di rilevamento della presenza del materiale virale

Questi test permettono l'identificazione di regioni specifiche del RNA virale di SARS-CoV-2. Molte tecniche sono state proposte tra cui quelle le più usate sono la RT-PCR (Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) e l'amplificazione isoterma dell'acido nucleico(45). Attualmente la RT-PCR è il gold standard per la diagnosi di COVID-19(46,48). I campioni clinici per questo esame possono essere ottenuti dal tratto respiratorio superiore (tamponi nasofaringei, lavaggi, aspirati o tamponi orofaringei) oppure dal tratto respiratorio inferiore mediante prelievo di espettorato, lavaggio broncoalveolare (BAL) o aspirati tracheali(48). Questa tecnica è basata su due reazioni consecutive:

- La conversione dell'RNA in DNA complementare (cDNA) attraverso l'enzima di trascrizione inversa
- L'amplificazione del campione di cDNA mediante reazione a catena della polimerasi utilizzando primer gene-specifici e sonde di idrolisi marcate in modo fluorescente.

La prima fase produce modelli di DNA da utilizzare nella seconda fase, in cui il numero di copie del DNA viene aumentato durante cicli termici ripetuti. I primer specifici del gene guidano la seconda reazione per l'amplificazione della sola regione selezionata sul genoma mentre le sonde producono segnali fluorescenti ad ogni amplificazione consentendo un sistema di reazioni quantificabili. (45,46).

Eseguita bene e con materiale adatto, questa tecnica ha come vantaggi la sua alta sensibilità e specificità visto che è capace di identificare direttamente le parti del genomiche virali (45,46).

Come svantaggi è una tecnica lunga (4-6 ore per un campione) che permette solo un numero limitato di test ogni giorno, il che impedisce alle autorità di ottenere dati coerenti sulla prevalenza del virus nell'intera popolazione mondiale (45). In più, richiede apparecchiatura sofisticata e un personale qualificato (45,48).

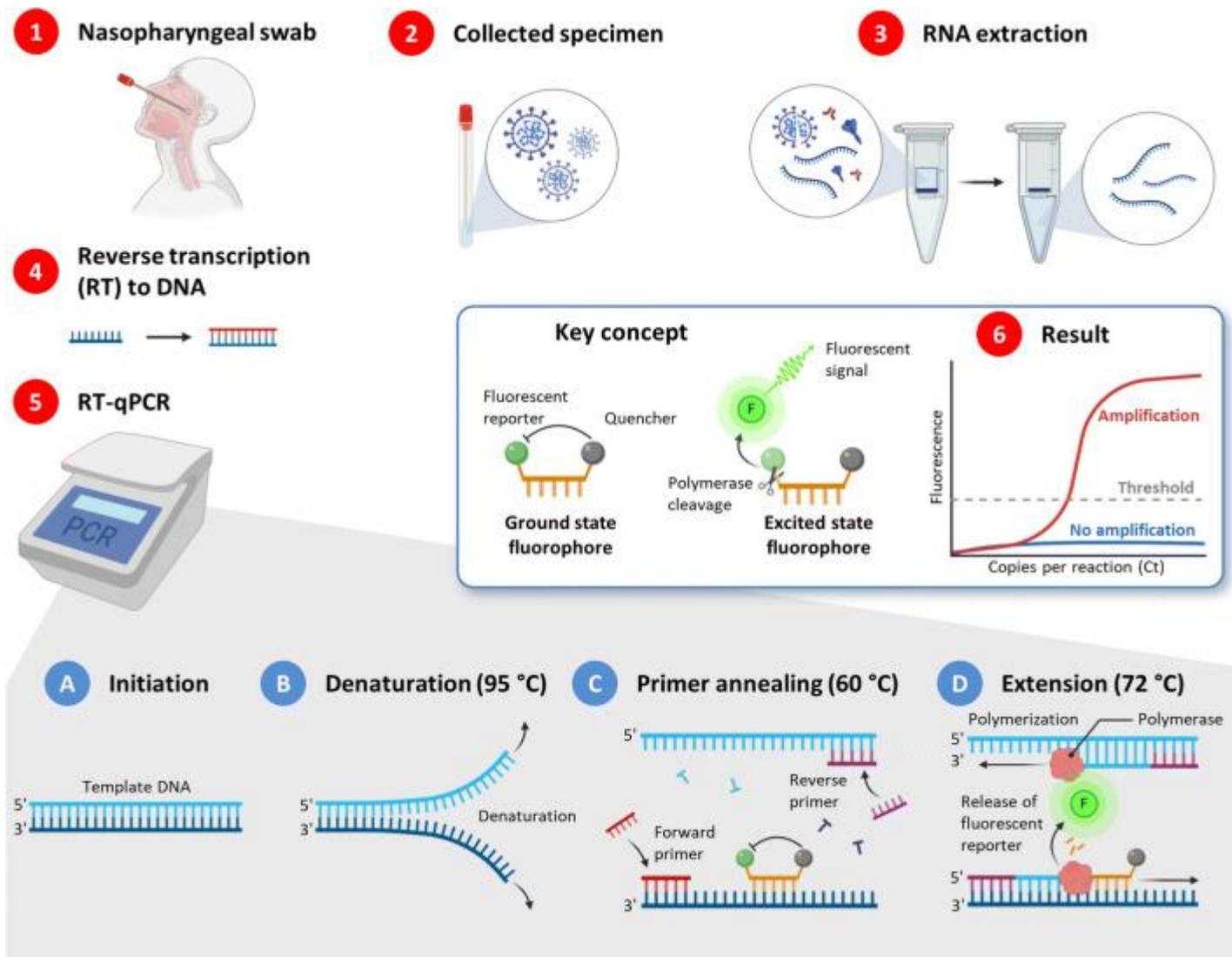


Figura 9: fasi di realizzazione della RT-PCR (46)

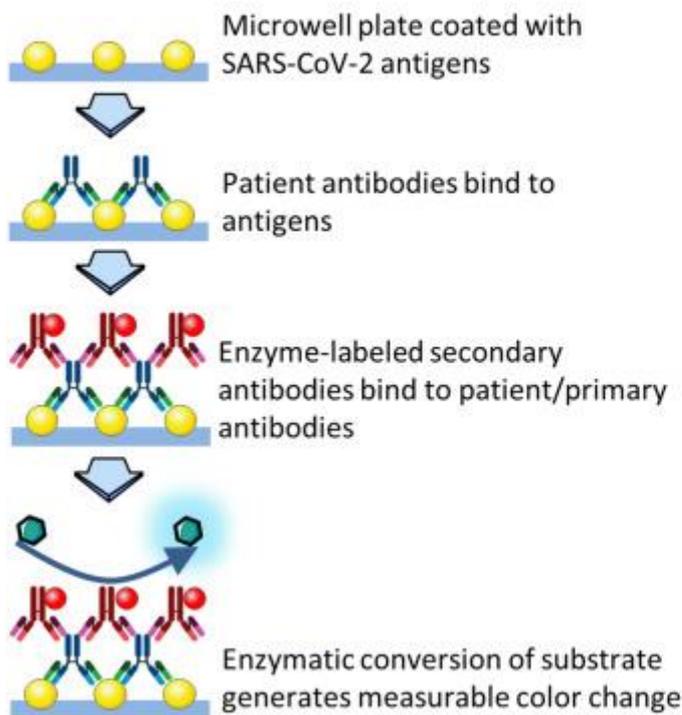
1.2.6.2. Test sierologici

Il test sierologico prevede l'analisi del siero del sangue o dei fluidi biologici per identificare la presenza di determinati biomarcatori come gli anticorpi, viene generalmente utilizzato per monitorare l'andamento della malattia. Vari test sierologici come il test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) sono stati adoperati per identificare i soggetti che hanno sviluppato anticorpi contro l'infezione da virus SARS-CoV-2(45,46). E' stato inoltre adottato un test immunologico sierologico a flusso laterale, vale a dire un test rapido qSARS-CoV-2 IgG/IgM (46) . Sono stati sviluppati due tipi di test immunologici

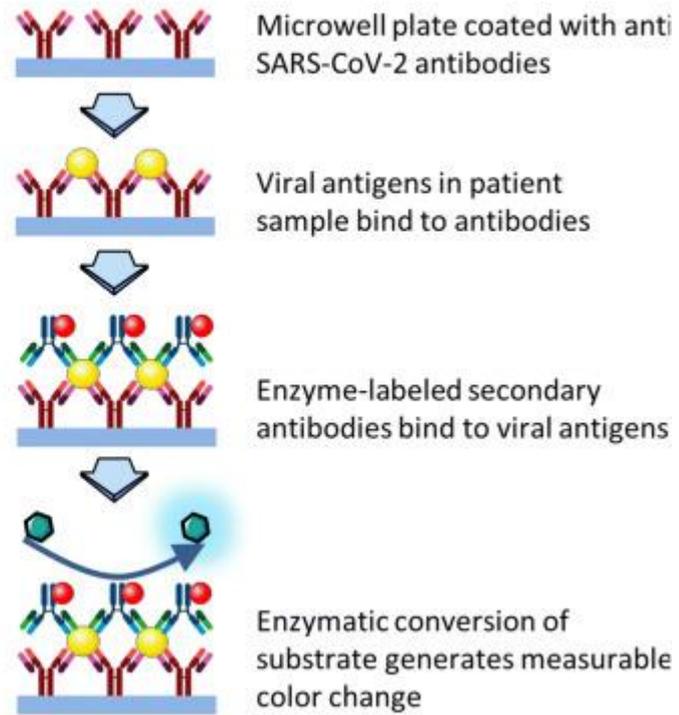
ELISA che permettono il rilevamento o degli antigeni di SARS-COV-2 o degli anticorpi sviluppati in risposta all'infezione virale (IgG e IgM)(47). Questi test hanno come vantaggi la loro rapidità di esecuzione, il facile uso e interpretazione e il loro costo. In più questi test permettono di documentare delle infezioni passate mentre l'RNA virale sparisce molto presto dal sangue delle persone guarite(47).

Come svantaggi, questi test hanno in generale minore sensibilità e specificità rispetto alle tecniche di ricerca virale, ma i suoi vantaggi ne fanno una ottima alternativa a quest'ultimi, soprattutto nelle zone di alta prevalenza della malattia (45,49).

a Indirect ELISA for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies



b Sandwich ELISA for detecting SARS-CoV-2 antigens



c Serologic diagnostic test for COVID-19 antibodies

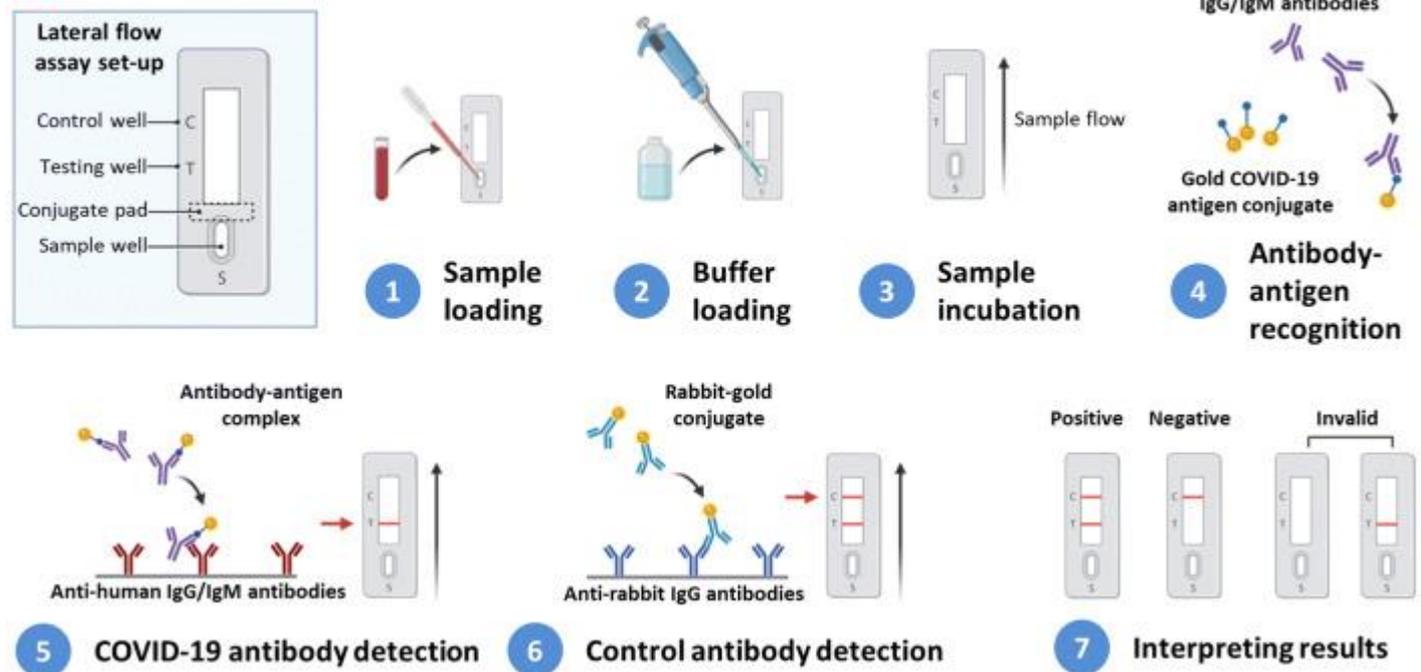


Figura 10: Funzionamento test sierologici (46)

2. Strategie di lotta contro l'infezione a sars-cov-2

L'infezione a SARS-CoV-2 rappresenta un'emergenza al livello mondiale. Fino ad oggi nessun trattamento efficace è stato trovato(46). Per limitare la sua progressione e ridurre le complicanze, tanti paesi hanno adottato vari metodi farmacologici e non farmacologici.

2.1. Metodi di prevenzione non farmacologici dall'infezione a SARS-CoV-2

I metodi non farmacologici i più usati per contenere l'infezione a SARS-CoV-2 sono l'isolamento dei casi testati positivi, il "contact tracing", l'igiene dei mani e delle superfici, l'uso dei filtranti facciali e il distanziamento fisico (50,51).

2.1.1. Il distanziamento fisico

Il concetto di distanziamento sociale riguarda la limitazione dei contatti tra le persone. È stato provato che questa misura rompe la catena di trasmissione del virus e così facendo, ritarda l'aumento del numero di persone infette nella popolazione e previene il sovraccarico dei sistemi sanitari(52). Per realizzare questo distanziamento fisico, tante strategie sono state adottate da molti paesi che vanno dall'indicazione di stare a una distanza minima di 1-2m gli uni degli altri, di uscire di casa unicamente quando necessario, di favorire lo smart-working ogni volta che sia possibile, di evitare ogni tipo di assembramento (sia in privato che in pubblico), di evitare viaggi non necessari, di chiudere negozi, scuole o addirittura intere regioni o paesi quando il tasso di infezione è molto alto (lockdown)(52–54).

Queste misure in tanti paesi in associazione con altre hanno contribuito alla riduzione della curva dell'infezione di SARS-CoV-2 (53,55). Però queste misure hanno anche dei lati negativi. Infatti, sono associate tra l'altro a perdite economiche, all'aumento del tasso di disoccupazione, a difficoltà di accesso all'assistenza sanitaria per malattie croniche e altre malattie, a dei problemi mentali e fisici dovuti all'isolamento e all'inattività e agli effetti a lungo termine dell'abbandono scolastico dei bambini ((52,56,57).

2.1.2. Igiene delle mani e uso del filtrante facciale

Come visto in precedenza, la trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2 avviene principalmente per contatto diretto con una persona infetta o contatto indiretto con

superfici secondarie contaminate come mani o oggetti. Per prevenire quest'infezione, sono state adottate da tanti paesi misure protettive tale l'uso del filtrante facciale, l'igiene delle mani e quella delle superficie dei locali ad alto rischio infettivo(58,59).

Per quanto riguarda l'igiene delle mani, tante soluzioni si sono dimostrate efficaci per inattivare il SARS-COV-2 tra cui l'applicazione di disinfettanti a base di alcol, di iodopovidone, ma anche il lavaggio tradizionale con acqua e sapone(58,60,61) .

Invece, per quanto riguarda l'igiene delle superfici, i processi di decontaminazione utilizzando agenti chimici come alcol o i composti di ammonio quaternario sono risultati efficaci per eliminare il SARS-COV-2 (58).

Per l'aria, oltre alla ventilazione naturale e meccanica dei locali, i sistemi di filtrazione dell'aria incorporati con materiali che possiedono proprietà catalitiche, dispositivi UV-C e sistemi di riscaldamento possono ridurre efficacemente le particelle virali nell'aria(58).

Per quanto riguarda l'uso della mascherina per la prevenzione dell'infezione da SARS-COV-2, molti studi hanno provato la sua utilità da sola o in combinazione ad altri metodi di prevenzione nel ridurre il trend dell'infezione COVID 19 (17,62,63). Esistono diversi standard di mascherine che variano in materiale, spessore e permeabilità. Degli studi hanno dimostrato che l'uso delle mascherine chirurgiche e quella N95 (equivalente americano della FFP2 europea) riducono sostanzialmente il numero di particelle emesse dalla respirazione, dal parlare e dalla tosse. Le mascherine N95/fpp2 sono state progettate specificamente per proteggere gli utenti da piccole particelle sospese nell'aria, compresi gli aerosol, per questo motivo sono quelle usate nelle strutture sanitarie o altre luoghi ad alto rischio infettivo(58,64). Ovviamente l'efficacia di questa misura dipende tanto dell'uso corretto e dell'associazione ad altre misure di prevenzione (63).

2.1.3. Quarantena e isolamento dei casi testati positivi

La Quarantena è un periodo di tempo durante il quale un soggetto che ha avuto contatti stretti con un positivo o che torna da un luogo ad alto rischio epidemiologico viene tenuto lontano da altre persone con l'obiettivo di monitorare i sintomi e assicurare l'identificazione precoce dell'infezione.

L'isolamento invece consiste in un periodo di tempo in cui il soggetto testato positivo viene separato dalle altre persone al fine di prevenire la diffusione dell'infezione, durante il periodo di trasmissibilità (65,66) .

Dall'inizio di questa pandemia, l'isolamento dei casi positivi e la quarantena sono stati largamente usati da molti paesi, da sole o in combinazione ad altre misure con risultati positivi nel rallentare l'evoluzione del COVID 19. Per esempio, da alcuni studi è stato dimostrato che la quarantena può ridurre il rischio di malattia da COVID-19 del 44–81% e la mortalità del 31–63% (65,68).

Per via delle complicità associate (alto numero di persone implicate, perdite economiche, basso numero di casi positivi alla fine della quarantena ...), la durata della quarantena non è uguale tra i diversi paesi coinvolti. All'inizio era stata fissata a 14giorni (il tempo massimo di incubazione del SARS-COV-2) con un test molecolare alla fine della quarantena, ma col tempo, ogni paese decide sia della durata (da 3 a 14 giorni) sia della necessità di fare o no il test molecolare o rapido alla fine della quarantena/isolamento (67,69).

In Italia, con il decreto legge del 31/12/2021, è stata inserita la formula dell'autosorveglianza in cui i soggetti risultanti come contatti stretti, se vaccinati con dose booster o con ciclo primario effettuato da meno di 120 giorni, non sono più sottoposti a quarantena. Questi soggetti devono seguire un periodo di autosorveglianza di 10 giorni, in cui obbligatoriamente indosseranno un filtrante di categoria ffp2 o equivalente. Il test diagnostico, antigenico o molecolare, verrà eseguito solo nel momento in cui si dovesse manifestare una sintomatologia riconducibile a SARS-COV-2.

2.1.4. Il contact tracing

Per contact tracing (tracciamento dei contatti) si intende l'attività di ricerca e gestione dei contatti di un caso confermato COVID-19 (66). In pratica, una volta confermata l'infezione di un individuo, tutte le persone che hanno avuto contatti stretti significativi con questa persona vengono contattate e istruite a prendere le misure appropriate (autosorveglianza dei sintomi, quarantena, distanziamento fisico, realizzazione di un test diagnostico in una data precisa...) per ridurre le possibilità di trasmettere l'infezione ad altri (70). Per contatti stretti si intendono le persone che sono state entro 1,5-

2 m di distanza da una persona infetta per almeno 10-15 minuti senza aver indossato entrambi un filtrante facciale(70–72).

Questo contact tracing si può fare chiedendo direttamente alla persona infetta con chi è stata in contatto nel periodo in cui era suscettibile di poter trasmettere l'infezione (72). Per facilitare questo lavoro e limitare il rischio da parte del caso di dimenticare dei contatti, tanti paesi hanno sviluppato delle applicazioni digitali per identificare e contattare queste persone (71). In Italia, l'applicazione proposta dal ministero della salute porta il nome di "IMMUNI" e è disponibile gratuitamente negli store di Apple e Google da giugno 2020 (73).

Altri paesi (tale la Cina, la Corea del Sud, Israele) hanno iniziato a tracciare i telefoni dei propri cittadini e a utilizzare i dati sulla posizione per monitorare la diffusione del virus, per far rispettare le regole di quarantena/isolamento, per notificare i contatti di una persona infetta o per avvisare le persone prima che entrino in zone "ad alto rischio"(71,74).

Tutti questi metodi ben che molto utili nel ridurre la progressione dell'infezione a SARS-COV-2 pongono il problema del rispetto della privacy degli individui e necessitano della collaborazione della popolazione per essere il più efficace possibile(70,71,74,75) .

2.2. metodi di prevenzione farmacologici: i vaccini

Dall'inizio della pandemia a SARS-COV-2 fino al 21/01/2022, centinaia di vaccini sono stati proposti tra cui 140 nei fasi clinici di sviluppo e 194 nei fasi preclinici di sviluppo (76). Questi vaccini sono prodotti usando delle tecniche diverse tra cui i più usati sono vaccini ad acidi nucleici (DNA e RNA), quelli con vettori virali (replicanti e non), quelli con particelle simili a virus, quelli a subunità proteica o a base di virus (attenuati o inattivate) (76–78).

2.2.1. vaccini non basati sugli acidi nucleici

I vaccini non basati sugli acidi nucleici includono tutti quelli che non implicano l'uso del DNA o del RNA virale come principio attivo del vaccino. Sono tanti, tra altri:

2.2.1.1. Vaccini a vettori virali (replicanti o non replicanti)

I vaccini a vettori virali possono introdurre efficacemente geni che codificano per un antigene virale nelle cellule ospiti. Questi vettori possono essere generalmente classificati

come vettori replicanti o non replicanti o avere entrambi caratteristiche(79,80). Adenovirus e poxvirus sono esempi di vettori con entrambi i tratti, mentre i vettori non replicanti includono virus adeno-associati, alfavirus e herpesvirus. I vettori replicanti includono il virus del morbillo (MV) e il virus della stomatite vescicolare (VSV)(80) .

Fino al 21/01/2022 erano in sviluppo (fasi clinici o preclinici) 19 vaccini a vettori virali non replicanti e 4 a vettori replicanti(76).

Nella lotta contro il COVID 19, molti vaccini a vettori virali sono stati approvati o in via di approvazione da certi paesi. Come esempio, abbiamo:

- il vaccino anti COVID-19 Ad5-nCoV di CanSino Biologics/ Beijing Institute of Biotechnology. Il vettore usato è l'adenovirus di tipo 5 umano (Ad5-nCoV) in Cina (78,79,81).
- il vaccino Sputnik-V, sviluppato dal Gamaleya Research Institute of Russia usato in Russia. La prima dose contiene il vaccino vettore HAdV-26, basato su un tipo di adenovirus non comune. La dose di richiamo è composta da vaccino vettore HAdV-5, simile a quello sviluppato da CanSino(78,79).
- il vaccino JNJ-78436735 sviluppato da Janssen Pharmaceutical Companies di Johnson & Johnson che ha come vettore l'adenovirus HAdV-26 (79)
- il vaccino Vaxzevria sviluppato da l'Università di Oxford in associazione con la società farmaceutica britannica AstraZeneca che usa come vettore un adenovirus del scimpanzé non replicanti precedentemente noto come ChAdOx1 e ora designato AZD1222 (78,81).

2.2.1.2. Vaccini con particelle simili virali

Come il nome lo indica, i vaccini con particelle simili virali (VLP) sono dei vaccini progettati per imitare le strutture virali. I VLP imitano la conformazione dei virus nativi senza avere proprietà infettive visto che non trasportano materiale genetico. Perciò, possono esprimere le proteine di superficie o le sequenze di acido nucleico del virus nativo senza il rischio di replicazione o infezione(80,82). È frutto di una tecnologia recente e è stata usata precedentemente per produrre il vaccino contro l'influenza e l'ebola. Per fare ciò, le piante viventi possono essere utilizzate come bioreattori per produrre versioni non infettive del virus(78). Nel ottica della lotta contro l'infezione a SARS-COV-2,

Medicago, un'azienda farmaceutica canadese, ha generato un vaccino usando un metodo vegetale in cui un gene sintetico contenente una parte dei geni SARS-CoV-2 è stato trasferito in una specie di tabacco utilizzando un vettore batterico(78,82) .

Secondo l'OMS, al 21/01/2022 erano in corso (fase clinica o preclinica) studi per l'approvazione di 6 vaccini con particelle simili virali contro il COVID 19(76)

2.2.1.3. Vaccini a subunità proteica

I vaccini a subunità proteica includono uno o più antigeni con una forte immunogenicità che possono stimolare in modo efficiente il sistema immunitario dell'ospite. Questi vaccini non contengono componenti viventi e hanno di solito meno effetti collaterali e maggiore sicurezza rispetto agli altri vaccini(79,80). Sono generalmente classificati in tre classi: vaccini a base di subunità proteiche, vaccini polisaccaridici e vaccini a subunità coniugata(80) . Diverse istituzioni con un programma di sviluppo del vaccino COVID-19 utilizzano questo metodo, utilizzando per lo più la proteina S come antigene(82).

Al 21/01/2022 erano in corso studi (fase clinica e preclinica) per approvazione di 47 vaccini a subunità proteica(76). Di questi possiamo citare:

- il vaccino a subunità SARS-CoV-2 di Novavax NVX-CoV2373 basato sul vaccino proteico ricombinante adiuvato Matrix-M con tecnologia delle nanoparticelle proposto dal Regno Unito. È stato il primo vaccino a subunità prodotto per la lotta contro il COVID 19. (79,83).
- Il vaccino EpiVacCorona, prodotto dal Vector Institute in Russia, che ha già ottenuto l'approvazione per essere usato in Russia (79).
- il vaccino COVID-19 S-Trimer (SCB-2019) sviluppato da GlaxoSmithKline e Clover Biopharmaceuticals che è un vaccino a subunità ricombinante che applica la tecnologia brevettata Trimer-Tag®. si basa sulla proteina S trimerica (S-Trimer) del coronavirus COVID-19(78).
- il vaccino COVAX19, sviluppato da Vaxine Pty Ltd. in collaborazione con Central Adelaide Local Health Network Incorporation in Australia. Questo candidato contiene una proteina spike ricombinante di COVID19 con adiuvante Advax-SM (78).

2.2.1.4. Vaccini con virus attenuato

I vaccini vivi attenuati derivano principalmente da agenti patogeni che causano malattie, inclusi batteri e virus che sono stati attenuati. Sono in grado di stimolare buone risposte immunitarie paragonabile a quella prodotta dalla forma originale (wild-type) del patogeno. Nonostante ciò sono tipi di vaccini che negli individui con problemi di salute possono causare malattie con sintomi più o meno gravi(80). Per attenuare la forma originale, i virus devono essere coltivati su dei terreni di coltura particolari, con il rischio non nullo di contaminazione da altri virus presenti (80).

Al 21/01/2022 erano in corso studi (fasi clinici o preclinici) per l'approvazione di due (2) vaccini attenuati contro il virus SARS-COV-2 (76).

2.2.1.5. Vaccino con virus inattivato

I vaccini inattivati sono prodotti da microrganismi che vengono uccisi. Di solito, sono usate due tipi di tecniche per inattivarli: tecniche di radiazione (come raggi UV, raggi X e radiazioni γ) e uso di sostanze chimiche (tra cui formalina, metanolo e β -propiolattone)(78). Da un lato, questi vaccini non sono sempre in grado di indurre una risposta immunitaria e, anche se si verifica una risposta, potrebbe non durare a lungo. Pertanto, potrebbero essere necessarie diverse dosi di vaccino per generare una risposta immunitaria adeguata(80). Dall'altro lato, questi vaccini sono più sicuri e più stabile rispetto a quelli con virus attenuati visto che non c'è la possibilità per il virus di replicarsi e di causare sintomi ai riceventi con problemi di salute(79,80).

Al 21/01/2022 erano in corso di studi (fasi clinici o preclinici) per approvazione 19 vaccini inattivati contro il SARS-COV-2(76). Esempi di vaccini inattivati in corso di approvazione o approvati contro il SARS-COV-2 sono:

-il vaccino di Sinopharm, prodotto da Wuhan Institute of Biological Products/Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm in Cina(79,81)

-Il vaccino Sinovac prodotto dalla Sinovac/Istituto Butantan/Bio Pharma sempre in Cina (79,81)

-il vaccino Covaxin sviluppo dalla Indian Bharat Biotech in India(79,81).

2.2.2. Vaccini basati sugli acidi nucleici

Rispetto ai vaccini convenzionali, i vaccini basati sugli acidi nucleici sono relativamente nuovi (82). Questi vaccini possono essere a base di DNA o di RNA virali.

2.2.2.1. Vaccini a DNA

Le prime esperienze per produrre un vaccino a DNA datano degli anni 90. Rispetto agli vaccini convenzionali, questi sono associati a una più grande producibilità, stabilità e facilità di conservazione.(84) Infatti i vaccini convenzionali richiedono un gran numero di virus attivi durante la produzione e possono anche richiedere tempi più lunghi per lo sviluppo nel caso siano necessari agenti patogeni attenuati(82,84). Il vaccino a DNA consiste nel fornire geni o frammenti di geni, codificando antigeni immunogenici del patogeno alle cellule dell'ospite utilizzando plasmidi di DNA come vettore. Una volta all'interno del nucleo cellulare, questo gene patogeno viene attivato e le proteine patogene prodotte. Queste proteine saranno o presentate dalle cellule presentatrice di antigene alla risposta immunitaria cellulo-mediate o rilasciate fuori dalle cellule dove saranno i bersagli della risposta immunitaria umorale. (82,84).

Come svantaggi, i vaccini a DNA potrebbero attivare oncogeni a causa dell'incorporazione di plasmidi nel genoma ospite e anche suscitare anticorpi anti-DNA, causando così potenzialmente risposte autoimmuni. Inoltre, può verificarsi un'inflammatione cronica a causa del vaccino che stimola continuamente una risposta immunitaria umorale o induzione della tolleranza immunologica all'antigene proteico prodotto. Per questo motivo, per il momento non ci sono vaccini a DNA approvati dalla FDA per l'uso umano(80,82).

Però al 21/01/2022 erano in corso studi (fasi clinici e preclinici) 16 vaccini a DNA contro il COVID 19(76). Questi vaccini usano per la maggioranza la proteina S come antigene(84).

Esempi di questi vaccini a DNA sono:

-il vaccino INO-4800, prodotto dalla Inovio Pharmaceuticals, Plymouth Meeting, PA, negli stati uniti(81,84).

-il vaccino a DNA per COVID-19 denominato GX-19 sviluppato da Genexine Inc In Corea (79)

-il vaccino a DNA SARS-CoV-2 sviluppato dall'Università di Osaka/Anges/TAKARA BIO/Cytiva/Brickell BioTech In Giappone (79).

2.2.2.2 Vaccini a mRNA

Questo tipo di tecnologia a basata sull' mRNA è di recente utilizzo nell'ambito della produzione vaccinale (85). Nonostante questo, sono molti i vantaggi di questi vaccini rispetto non solo ai vaccini convenzionali ma anche a quelli basati sul DNA (82). Rispetto ai vaccini a base di DNA, l'mRNA non si integra nel genoma dell'ospite, riducendo così al minimo il problema della genotossicità. Rispetto al virus inattivato o ai vaccini a base di vettori vivi, la produzione di vaccini sintetici con mRNA è più veloce, meno costoso, più sicura (non contiene un patogeno vivo suscettibile di replicarsi), con meno rischio biologico. In più hanno dimostrato la loro efficacia nell'indurre una forte risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata(80).

Come svantaggi, l'mRNA senza una formulazione adeguata è instabile e può essere rapidamente degradato dalle RNasi onnipresenti in vitro e in vivo. Di più, da solo non può attraversare la membrana cellulare e quindi essere interiorizzato in modo efficiente nel citosol per la traduzione. Similmente ai vaccini a DNA, i vaccini a mRNA potrebbero attivare in eccesso il sistema immunitario innato e potenzialmente indurre infiammazione e tossicità(82).

Per fare fronte a questi svantaggi, sono stati prodotti dei vaccini a base di mRNA modificati con l'aggiunto di nanoparticelle che gli permette di attraversare facilmente la membrana cellulare. Questi mRNA modificati hanno anche un grande potenziale per tradursi direttamente nel citoplasma e bloccare l'integrazione cromosomica. Una volta iniettato, l'mRNA rilasciato può essere elaborato dalle cellule immunitarie e iniziare a produrre proteine mirate direttamente attraverso la traduzione, seguita dall'attivazione di altre cellule immunitarie per riconoscere la proteina virale appena prodotta per produrre anticorpi o per attivare la risposta cellulare(85).

Al 21/01/2022 erano in studi (fasi preclinici o clinici) 23 vaccini a base di RNA virali (76).

Esempi di questi tipi di vaccini sono:

-il vaccino mRNA-1273 prodotto dalla società americana Moderna Inc. Cambridge, MA, USA(82,84)

-il vaccino il BNT162 prodotto della società tedesca BioNTech in associazione con la società americana Pfizer (81,84)

2.3. Focus sul vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2

2.3.1. Definizione e storia

Il vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2 (nome internazionale comune: tozinameran) è un vaccino mRNA modificato con nucleoside che codifica per la glicoproteina virale Spike di SARS-CoV-2, incapsulata nelle nanoparticelle lipidiche. È prodotto dall'associazione delle società di biotecnologie Pfizer e BioNTech per la prevenzione dall'infezione da SARS-CoV-2(86). All'inizio di dicembre 2020, il vaccino BNT162b2 ha ricevuto un'autorizzazione temporanea per l'uso di emergenza (EUA) nel Regno Unito e, successivamente, una serie di approvazioni o autorizzazioni per l'uso di emergenza in Bahrain, Canada, Messico, Arabia Saudita e Stati Uniti. Subito dopo, il vaccino BNT162b2 ha ricevuto le autorizzazioni all'immissione in commercio condizionali in Svizzera (19 dicembre 2020) e nell'UE (Unione Europea) (21 dicembre 2020) per l'immunizzazione attiva per prevenire la COVID-19 in individui di età pari o superiore a 16 anni(86). Il 22 dicembre 2020 questo vaccino ha ricevuto autorizzazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che ne ha autorizzato l'immissione in commercio in Italia per le persone di età pari o superiore a 16 anni(87). Il 31 dicembre 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato il vaccino Pfizer/BioNTech per uso d'emergenza, permettendo così ai Paesi che non hanno enti regolatori propri o i mezzi per valutare in maniera rigorosa efficacia e sicurezza dei vaccini, di poter avviare comunque i programmi di vaccinazione(87). Questa autorizzazione est stata estesa in Europa Il 28 maggio 2021 agli bambini di età compresa tra 12 e 15 anni; il 25 novembre 2021 a quelli tra 5 e 11 anni; Il 1 dicembre 2021, a quelli tra 5-11 anni, con formulazione e dosaggio specifici (87).

2.3.2. Composizione

Secondo il foglietto illustrativo dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)(88) e quello dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) (89) una confezione del vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2 contiene dei flaconcini multidosi da diluire prima di usare. Ogni flaconcino contiene:

- Il principio attivo: l'mRNA anti-COVID-19 chiamato tozinameran. Dopo la diluizione, il flaconcino (0,45 ml) contiene 6 dosi da 0,3 ml, ciascuna contenente 30 microgrammi di tozinameran (inserito nelle nanoparticelle lipidiche).

Tozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con capping in 5', prodotto mediante trascrizione in vitro senza l'ausilio di cellule (cell-free) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.)

- Gli altri componenti (eccipienti) sono:
 - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - colesterolo
 - potassio cloruro
 - potassio diidrogeno fosfato
 - sodio cloruro
 - fosfato disodico diidrato
 - saccarosio
 - acqua per preparazioni iniettabili
 - sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
 - acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

2.3.3. Posologia e modo di somministrazione

Il vaccino vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2 è stato formulato per un uso via iniezione intramuscolare(86,88).

Per i soggetti di età pari o superiore a 12 anni il dosaggio raccomandato è di 30microgrammi/dose. Per i soggetti di età inferiore a 12anni, esiste una formulazione pediatrica dosata a 10microgrammi/dose(87,89).

All'inizio, il ciclo vaccinale primario prevedeva 2 dosi con la seconda 3settimane dopo la prima. Ma gli studi sull'efficacità del vaccino col tempo hanno suggerito la necessità di

somministrare dosi di richiami (booster) con la terza dose almeno 6 mesi dopo la seconda dose ai soggetti di età pari o superiore a 18 anni sempre in via intramuscolare(89).

2.3.4. Conservazione e trasporto

L'mRNA virale essendo poco stabile, il vaccino BNT162b2 si conserva 9 mesi (data di validità) a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. I flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Una volta estratto dal congelatore, il vaccino chiuso può essere conservato prima dell'uso fino a 5 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, e fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Va ricostituito con sodio cloruro al 0,9% prima dell'uso. Una volta ricostituito va usato entro 6 ore a una temperatura compresa tra 2 e 30°C(87,89).

2.3.5. Meccanismo d'azione

Il vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2 è costituito da un RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per la proteina virale Spike (S) intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. Queste mutazioni servono a stabilizzare la proteina S nella conformazione di prefusione antigenicamente preferita. Una volta all'interno delle cellule ospiti, l'mRNA viene tradotto nella proteina spike SARS-CoV-2, che viene espressa sulla superficie delle cellule ospiti. L'espressione transitoria di questo antigene induce la produzione degli anticorpi neutralizzanti e l'attivazione della risposta immunitaria cellulare contro di esso, che possono conferire protezione contro COVID-19(86,89).

2.3.6. Efficacia

I risultati di un trial clinico internazionale pubblicati il 10 dicembre 2020 sul New England Journal of Medicine hanno dimostrato che con il ciclo vaccinale primario (2 dosi con 3 settimane di distanza) del vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2 si ottiene

una protezione del 95% contro COVID-19 nelle persone di età pari o superiore a 16 anni(90).

Un risultato simile è stato trovato da uno studio condotto sul personale sanitario in Italia dove nell'intervallo di tempo di 14-21 giorni dopo la somministrazione della prima dose, l'efficacia vaccinale nella prevenzione di tutte le infezioni da SARS-COV-2 (sia asintomatiche che sintomatiche) e dell'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 è stata stimata all'84% e 83% rispettivamente. A più di 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, questa efficacia è aumentata al 95% e al 94% nei due gruppi(91).

Questa efficacia però non è stabile nel tempo. Infatti, dei studi hanno mostrato che questa efficacia a prevenire l'infezione a SARS-COV-2 si riduce progressivamente nei mesi seguendo l'amministrazione della seconda dose (92,93). Per questo, è altamente consigliato di fare una dose di richiamo nei 6-8 mesi seguendo la seconda dose(87,94).

L'efficacia contro qualsiasi caso grave, critico o fatale di COVID-19 è rimasta alta anche 6 mesi dopo la seconda dose(92).

2.3.7. Effetti avversi

Gli effetti avversi possibili con il vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2 sono vari (88,89). I più comuni includono dolore al sito di iniezione, affaticamento, male di testa, mialgia, brividi, artralgia, febbre/piressia, arrossamento e gonfiore al sito di iniezione, nausea, malessere e linfadenopatia. Sono state per lo più lievi, moderate e di breve durata (durata mediana: 1-2 giorni). Sono state generalmente più lievi e meno frequenti nel gruppo di età più avanzata (>55 anni) rispetto al gruppo di età più giovane (16-55 anni). Tendono però ad aumentare dopo la seconda dose. Quelli che potrebbero richiedere un follow-up più lungo includono la linfadenopatia, la paralisi di Bell (paralisi facciale periferica acuta) e le reazioni allergiche(95).

2.3.8. Controindicazioni

Il vaccino Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2 non deve essere somministrato a una persona se è allergica al principio attivo o ad uno dei eccipienti contenuto nel vaccino(88,89).

Delle precauzioni però devono essere prese in certi casi (88,95). Per esempio:

-per chi ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto il vaccino Comirnaty in passato;

-per chi ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta.

-per chi ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;

-ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Delle indicazioni particolari sono disponibile anche per certi gruppi di persone tale donne incinte e allattante, persone con infezione a SARS-COV-2 in corso o quelli che l'hanno avuto negli 6mesi precedenti(95).

3. Effectiveness del vaccino Comirnaty nella coorte degli operatori sanitari del S.Martino

3.1. Obiettivo: valutare l'effectiveness del Booster Pfizer-Biontech

Il nostro studio presenta come coorte di riferimento quella degli operatori sanitari del Policlinico San Martino di Genova.

L'obiettivo principale è quello di misurare l'Effectiveness del booster di Pfizer-BioNTech COVID 19, rispetto ai vaccinati con il solo ciclo primario (entrambe le dosi di Comirnaty). In modo tale da confermare i dati prodotti in ambito internazionale sul vantaggio protettivo del booster rispetto al solo ciclo primario

Come obiettivo secondario siamo andati a ricercare i dati di incidenza cumulativa di infezione da Sars-Cov2 negli intervalli temporali compresi tra il 27/12/2020 (data di inizio della campagna vaccinale) e la data della prima dose, tra prima e seconda, tra seconda e terza e dopo la terza dose.

L'effectiveness di un vaccino rappresenta la riduzione proporzionale dei casi tra le persone vaccinate. Nel nostro caso l'effectiveness/efficacia del Booster è misurata calcolando il rischio di malattia tra le persone vaccinate con 3 dosi e quelle con 2 dosi e determinando la percentuale di riduzione del rischio di malattia tra i soggetti con booster rispetto a quelli senza. Maggiore è la percentuale di riduzione della malattia nel gruppo con booster, maggiore è l'effectiveness/efficacia di tale richiamo. (96)

Il nostro tipo di studio si basa su un test negative design, che è un tipo di studio impiegato diffusamente soprattutto per valutare la vaccine effectiveness(VE) nelle campagne vaccinali antiinfluenzali. (97)

Il test negative è una variante dello studio di control case (studio che di solito stabilisce retrospettivamente in due gruppi distinti quali individui siano stati esposti all'agente o al trattamento o la prevalenza di una variabile in ciascuno dei gruppi di studio) in cui i pazienti sono iscritti in cliniche ambulatoriali (e/o ospedali) sulla base di una definizione di caso clinico come la malattia influenzale (ILI) o in questo caso COVID 19. I pazienti sono poi testati per il virus preso in esame nello studio, e la VE è stimata dal rapporto di probabilità confrontando le probabilità di vaccinazione tra i pazienti risultati positivi per COVID 19 rispetto a quelli negativi, regolando per potenziali fattori di confusione. (98) (99)

3.2. Materiali e metodi

I dati grezzi presenti all'inizio erano molto numerosi, pertanto per condurre lo studio in modo accurato e il più attendibile possibile è stato indispensabile attuare un importante lavoro di data cleaning e blending per ripulire le informazioni provenienti da più fonti e farle convogliare in un unico set di dati.

Per attuare il lavoro di data analysis, che ci ha consentito di ottenere le due coorti di riferimento, ci si è serviti di "Knime" (o Konstanz Information Miner) una piattaforma open source di data analysis che ha permesso di attuare questa scrematura di informazioni.

Non essendo presente inizialmente un elenco di operatori sanitari afferenti alla vaccinazione si è dovuto ricavare il dato a partire dal registro dell'anagrafe vaccinale. Questi dati a loro volta sono stati incrociati con il registro degli screening sierologici e dei tamponi molecolari effettuati tra il personale sanitario per individuare, da una coorte di operatori aggiornata al 30 novembre 2021, 4 gruppi:

- operatori sanitari con ciclo primario + booster positivi;
- operatori sanitari con ciclo primario + booster negativi;
- operatori sanitari con il solo ciclo primario positivi;
- operatori sanitari con il solo ciclo primario negativi.

Per quanto riguarda, invece, il calcolo di incidenza cumulativa abbiamo ottenuto una coorte aggiornata al 7 febbraio 2022. In questa coorte abbiamo ricavato i positivi e i negativi nei seguenti intervalli: tra la data di inizio della campagna vaccinale e il 14esimo giorno successivo alla prima dose; tra il 14esimo giorno successivo alla prima dose e il settimo giorno successivo alla seconda; tra il settimo giorno successivo alla seconda dose e il settimo successivo alla terza; dal settimo giorno successivo alla terza dose al 7 febbraio 2022.

3.2. Risultati

Si è partiti da un dato grezzo di 113256 sedute vaccinali eseguite presso l'hub vaccinale della nostra struttura ospedaliera, tale numero di sedute si riferisce ad un totale di 56878 soggetti. Queste informazioni sono state combinate con i dati della sorveglianza integrata Covid-19 per la regione Liguria relativamente alle segnalazioni di positività. A questo punto, per andare a ricavare quali tra questi soggetti fossero gli operatori sanitari della nostra coorte, abbiamo ulteriormente combinato il nostro set di dati con gli esami sierologici ed i tamponi molecolari eseguiti sul personale sanitario. Abbiamo così ottenuto la nostra coorte di riferimento di 3513 soggetti (aggiornata al 07/02/2022) all'interno della quale sono stati inclusi solo gli operatori sanitari che hanno eseguito un ciclo vaccinale completo di 3 dosi, con l'informazione di un eventuale pregressa positività.

Considerando che nel nostro hub vaccinale è stato utilizzato come vaccino Covid, quasi esclusivamente, il Comirnaty e che agli operatori sanitari è stato proposto lo schema vaccinale omologo di tre dosi di Comirnaty, possiamo concludere che la nostra coorte di riferimento risulti ideale rispetto l'obiettivo della nostra indagine ossia verificare l'effectiveness del Vaccino Covid-19 Pfizer-biontech

Di questa coorte, ricapitolando, abbiamo le seguenti informazioni:

- Età
- Sesso
- Date delle sedute vaccinali
- Eventuale pregressa positività con la data del primo tampone molecolare positivo

Da questa prima coorte di 3513 soggetti abbiamo escluso tutti quelli che avevano una storia di positività antecedente alla data dell'inizio della campagna vaccinale ovvero il 27/02/2020, ottenendo così una coorte definitiva di 3054 operatori sanitari.

Nel nostro modello di calcolo sia di effectiveness sia di incidenza abbiamo considerato come data di ottenimento dell'immunità il quattordicesimo giorno dopo la prima dose e il settimo giorno dopo la seconda/terza dose.

Dunque, attraverso la seguente tabella di calcolo, siamo riusciti a calcolare l'incidenza cumulativa dell'infezione da Sars-Cov2 nei seguenti intervalli: tra la data di inizio della campagna vaccinale (27/12/2020) e il 14esimo giorno successivo alla prima dose; tra il 14esimo giorno successivo alla prima dose e il settimo giorno successivo alla seconda; tra il settimo giorno successivo alla seconda dose e il settimo successivo alla terza; dal settimo giorno successivo alla terza dose.

	0 DOSI	1 DOSE	2 DOSI	3 DOSI
POS	17	3	36	393
NEG	3037	3034	2998	2605
TOT	3054	3037	3034	2998
INC. CUM %	0,55664702	0,09878169	1,18655241	13,1087392

Siamo riusciti ad ottenere l'incidenza cumulativa dell'infezione da Sars-Cov2 tramite il seguente calcolo:

N° di positivi per intervallo considerato / Totale dei soggetti presi in considerazione nell'intervallo considerato

Otteniamo così i seguenti dati incidenza cumulativa di infezione da Sars-Cov2:

0,5 % - tra la data di inizio della campagna vaccinale (27/12/2020) e il 14esimo giorno successivo alla prima dose

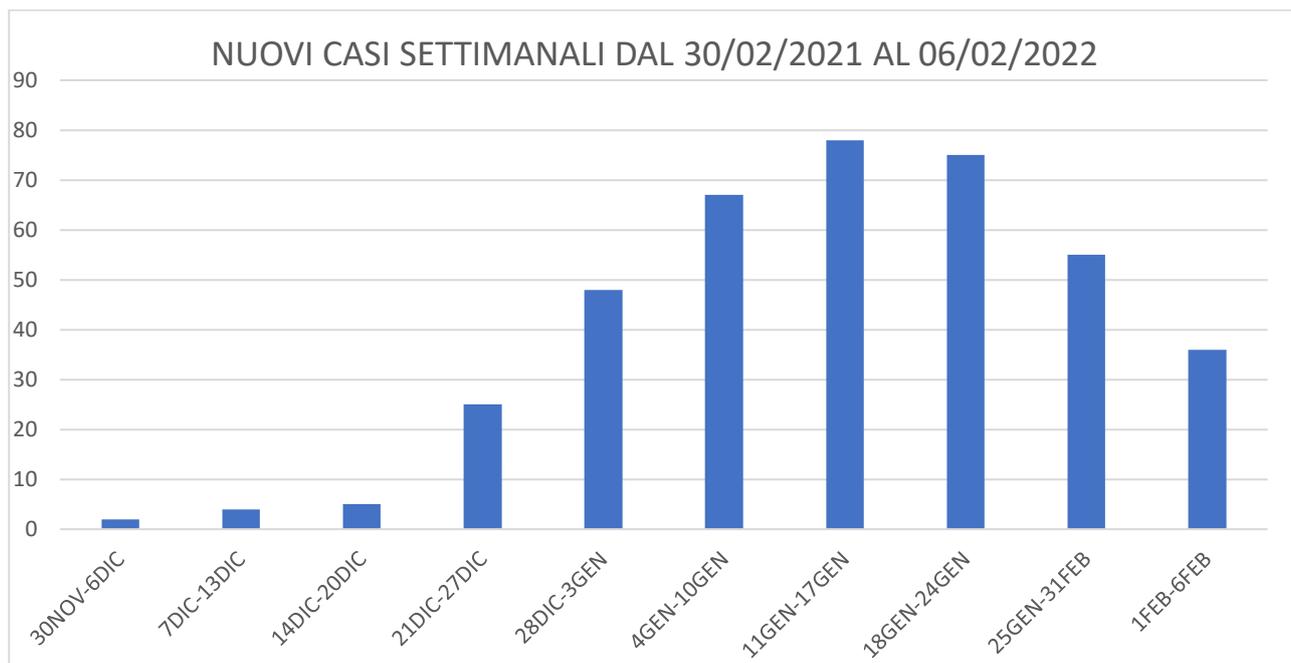
0,1% - tra il settimo giorno dopo la prima dose e il settimo giorno dopo la seconda dose

1,2% - tra il settimo giorno dopo la seconda dose e il settimo giorno dopo la terza dose

13,1% - tra la terza dose e il 07/02/2022 (data dell'ultimo giorno di osservazione della nostra coorte)

Andando ad analizzare il periodo in cui si sono andate a verificare tali positivizzazioni abbiamo scoperto che circa l'87% di queste sono state riscontrate a partire dal 30 novembre 2021.

Dunque, andando a costruire un istogramma a barre, segnando nelle ascisse le settimane trascorse dal 30 novembre 2021 al 7 febbraio 2021 e nelle ordinate i nuovi casi abbiamo ottenuto il seguente grafico.



L'andamento di tali dati risulta conforme alla fase di picco pandemico presa in considerazione. (100).

Booster effectiveness. Per il calcolo dell'efficacia reale della dose booster rispetto al solo ciclo primario abbiamo considerato la nostra coorte alla data del 30 Novembre 2021, considerando quanto riportato prima relativamente alle distribuzioni delle positività durante l'ultimo picco pandemico.

Abbiamo incluso tra i positivi i soggetti che si sono positivizzati a partire dal settimo giorno dalla seconda dose e quelli che si sono positivizzati a partire dal settimo giorno dopo la terza dose.

Costruendo la seguente tabella di contingenza siamo riusciti ad ottenere il valore di effectiveness del booster rispetto al solo ciclo primario.

	COVID +	COVID -	TOTALE
3 DOSI	4	1390	1394
2 DOSI	31	1215	1246
TOTALE	35	2605	2640

Abbiamo riscontrato 1246 soggetti che al 30 novembre avevano effettuato 2 dosi da almeno 7 giorni, constatando 31 positività. Mentre i soggetti che a tale data avevano effettuato da almeno 7 giorni la dose booster sono risultati 1394, constatando 4 positività.

Attraverso le informazioni ottenute abbiamo potuto quindi ricavare l' Odds Ratio (OR) = COVID+ con booster x COVID- con il solo ciclo primario / COVID- con booster x COVID+ con il solo ciclo basale

$$OR = 4 \times 1215 / 1390 \times 31 = 0,1128$$

Per ottenere la Vaccine Effectiveness del booster rispetto al solo ciclo primario basta sottrarre l'OR dall'unità:

$$1 - 0,1128 = 0,8872$$

In percentuale:

$$0,8872 \times 100 = 88,72\%$$

Quindi siamo riusciti a valutare l'effectiveness della terza dose rispetto al solo ciclo primario all' 88,7% (95% IC, 68%-96%), dato che conferma i dati internazionali disponibili sul vantaggio protettivo del booster(101).

4.4 Discussione

I dati relativi all'incidenza di casi di Sars-Cov2 nella nostra coorte rispecchiano la fase pandemica presa in considerazione. L'imponente crescita di contagi che ha interessato il nostro gruppo di studio, tra il 30 novembre 2021 e il 17 gennaio 2022 , è sovrapponibile con la curva di crescita dei contagi della popolazione generale sia a livello italiano che internazionale(100).

Gli operatori sanitari risultano la categoria professionale che presenta un rischio maggiore di contrarre l'infezione da Sars-Cov-2, come risulta da evidenze scientifiche ottenute durante la prima ondata pandemica attraverso uno studio cross-section condotto tra febbraio e maggio 2020. Dei 944 soggetti risultati positivi nella zona della Sicilia occidentale in quel determinato periodo, il 9% appartenevano alla categoria degli operatori sanitari(101).

Il maggiore rischio di questa categoria professionale combinato con l'ondata pandemica del periodo dicembre 2021/gennaio 2022 e con il concomitante aumento di prevalenza della variante omicron possono essere la chiave di lettura di questa crescita vertiginosa di positivizzazioni che ha interessato gli operatori sanitari del nostro ospedale.

Per quanto riguarda il dato dell'effectiveness, invece, è opportuno fare una distinzione tra il concetto di efficacy e quello di effectiveness. L'efficacy è la misura con cui un vaccino previene la malattia, ed eventualmente anche la trasmissione, in circostanze ideali e controllate, confrontando un gruppo vaccinato con un gruppo placebo. Un vaccino con un'efficacia dell'80% in un trial, per esempio, significa che permette una riduzione dell'80% dei casi di malattia nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo non vaccinato (placebo); tuttavia l'efficacia in condizioni di laboratorio non sempre si traduce in **effectiveness**, cioè **l'efficacia trasposta nel mondo reale** e quindi in condizioni meno controllate rispetto a quelle ideali del laboratorio. Solitamente può avvenire per questi motivi che una prova di

efficacia vaccinale effettuata in laboratorio sovrastimi l'impatto del vaccino stesso nella pratica.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la vaccine effectiveness (VE) del booster del vaccino Pfizer-BioNTech COVID 19 nella coorte degli operatori sanitari del policlinico San Martino. Il risultato dello studio è stato ottenuto confrontando i soggetti che alla data del 30 novembre 2021 avevano effettuato la dose booster da almeno 7 giorni con quelli che in tale data avevano completato da almeno 7 giorni il solo ciclo primario. Il risultato ottenuto di relative effectiveness è risultata pari all' 88,7% (102).

Lo studio è stato svolto su un campione di circa 3500 operatori sanitari e ha fornito interessanti spunti, visto che l'effectiveness ottenuta si colloca all'interno dell'intervallo di confidenza (87,5%-90,5%) della VE del booster di Comirnaty ottenuto da un importante studio retrospettivo di coorte svolto in Israele (102).

Sebbene incoraggianti, questi risultati si basano su un periodo di follow-up relativamente breve. Infatti, un periodo di follow-up più lungo può fornire un risultato più equilibrato.

Inoltre, le stime di VE potrebbero non essere generalizzabili per l'intera popolazione adulta in quanto la nostra coorte presenta rischi di esposizione e aderenza ai metodi di protezione dall'infezione differenti rispetto la popolazione generale.

Questi risultati dimostrano che la vaccinazione completa (3 dosi) con il vaccino autorizzato Pfizer-BioNTech COVID-19 si sta rivelando altamente efficace nel prevenire l'infezione da COVID-19.

4.5 Conclusioni

L'estensione di una campagna vaccinale a livello mondiale e l'utilizzo di vaccini performanti come Pfizer-BioNTech è importante per bloccare possibili nuove varianti virali di SARS-Cov-2 che altrimenti potrebbero generarsi con una diffusione ulteriore del virus. Sebbene sia chiara l'efficacia del booster e della vaccinazione in generale, sicuramente non può passare inosservato il picco di contagi che ha interessato la nostra coorte tra dicembre 2021 e gennaio 2022. Tali soggetti che sono andati incontro a positizzazione erano provvisti per il 99,9% di dose booster. Per ora sembra che il ciclo di 3 dosi del vaccino possa offrire una copertura adeguata nei confronti della malattia grave causata

dalle nuove varianti tra cui omicron. Ma sicuramente tale dato dovrà essere ulteriormente verificato e sicuramente dovranno essere studiati nuovi vaccini con target specifici per le nuove varianti.

Il dato sull'effectiveness del booster rispetto al solo ciclo basale indica il percorso della nostra campagna vaccinale, con l'obbiettivo di portare tutti i soggetti con un ciclo vaccinale incompleto verso la terza dose.

Per protrarre e ampliare l'immunità nei confronti di SARS-Cov-2 della popolazione mondiale, sarà molto probabilmente necessario effettuare nuovi richiami vaccinali.

I dati VE del mondo reale sono fondamentali per guidare l'evoluzione della politica del vaccino COVID-19. Oltre all'aderenza alle pratiche raccomandate di controllo e prevenzione delle infezioni, una componente critica per il contenimento della pandemia di SARS-Cov-2 e per la protezione del personale sanitario, sarà fornita da vaccini come Pfizer BioNtech COVID19: vaccini efficaci, sicuri e capaci di abbattere il rischio di sviluppare malattia sintomatica da COVID 19.

BIBLIOGRAFIA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):497–506.
2. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* febbraio 2021;23(2):e3303.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 febbraio 2020;382(8):727–33.
4. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection.* aprile 2021;49(2):199–213.
5. Liu J, Xie W, Wang Y, Xiong Y, Chen S, Han J, et al. A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article. *Int J Surg Lond Engl.* settembre 2020;81:1–8.
6. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/emergencies/what-we-do/tracking-SARS-CoV-2-variants>
7. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
8. Listings of WHO's response to COVID-19 [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
9. Data at WHO [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/data>
10. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://covid19.who.int>
11. Dati COVID-19 Italia [Internet]. Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento della Protezione Civile; 2022 [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19/blob/3c4fca4f06590b3adae79ced08e1de68d2070062/schede-riepilogative/regioni/dpc-covid19-ita-scheda-regioni-latest.pdf>
12. Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_21-dicembre-2021.pdf [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_21-dicembre-2021.pdf
13. Salute M della. Covid-19 - Situazione in Italia [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su:

<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5351&lingua=italiano&menu=vuoto>

14. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* dicembre 2020;41(12):1100–15.
15. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
16. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 19 gennaio 2021;acs.molpharmaceut.0c00608.
17. Tabatabaeizadeh S-A. Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2 gennaio 2021;26(1):1.
18. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open.* 4 gennaio 2021;4(1):e2035057.
19. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
20. Salute M della. Che cos'è il nuovo coronavirus [Internet]. [citato 13 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=257>
21. Coronavirus disease (COVID-19): Risks and safety for older people [Internet]. [citato 14 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-risks-and-safety-for-older-people>
22. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 28 aprile 2020;323(16):1574–81.
23. Risk factors and risk groups [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citato 14 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/risk-factors-risk-groups>
24. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* febbraio 2021;49(1):15–28.
25. A Comprehensive Review of Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Transmission, Risk Factors, and International Responses [Internet]. [citato 14 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7820451/>

26. Lee KA, Ma W, Sikavi DR, Drew DA, Nguyen LH, Bowyer RCE, et al. Cancer and Risk of COVID-19 Through a General Community Survey. *The Oncologist*. gennaio 2021;26(1).
27. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol*. 4 gennaio 2021;190(1):161–75.
28. Venugopal U, Jilani N, Rabah S, Shariff MA, Jawed M, Mendez Batres A, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among health care workers in a New York City hospital: A cross-sectional analysis during the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. gennaio 2021;102:63–9.
29. Ng OT, Marimuthu K, Koh V, Pang J, Linn KZ, Sun J, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. marzo 2021;21(3):333–43.
30. Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J, et al. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China. *Ann Intern Med*. 1 dicembre 2020;173(11):879–87.
31. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. giugno 2020;222(6):521–31.
32. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 4 settembre 2020;25(1):39.
33. Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging*. 22 dicembre 2020;12(24):24522–34.
34. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK [Internet]. 2021 ott [citato 17 gennaio 2022] pag. 2021.09.15.21263583. Disponibile su: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.15.21263583v2>
35. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines [Internet]. [citato 17 gennaio 2022]. Disponibile su: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
36. Salute M della. Vaccini anti Covid-19 [Internet]. [citato 17 gennaio 2022]. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?lingua=italiano&id=255
37. Shokri P, Golmohammadi S, Noori M, Nejadghaderi SA, Carson-Chahhoud K, Safiri S. The relationship between blood groups and risk of infection with SARS-CoV-2 or

development of severe outcomes: A review. *Rev Med Virol.* gennaio 2022;32(1):e2247.

38. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* marzo 2021;174(3):308–15.
39. Zhang Y, Garner R, Salehi S, La Rocca M, Duncan D. Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms: a literature review of 23 studies. *Ann Hematol.* maggio 2021;100(5):1123–32.
40. Muñoz-Díaz E, Llopis J, Parra R, Roig I, Ferrer G, Grifols J, et al. Relationship between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients. *Blood Transfus Trasfus Sanguè.* gennaio 2021;19(1):54–63.
41. Taha SAH, Osman MEM, Abdoelkarim EAA, Holie MAI, Elbasheir MM, Abuzeid NMK, et al. Individuals with a Rh-positive but not Rh-negative blood group are more vulnerable to SARS-CoV-2 infection: demographics and trend study on COVID-19 cases in Sudan. *New Microbes New Infect.* 22 settembre 2020;38:100763.
42. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* novembre 2020;85:104502.
43. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 10 marzo 2020;M20-0504.
44. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J-L, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228–48.
45. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 15 gennaio 2021;172:112752.
46. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 5 gennaio 2021;23(1):14.
47. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 4 gennaio 2021;1–15.
48. Hung K-F, Sun Y-C, Chen B-H, Lo J-F, Cheng C-M, Chen C-Y, et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared with the current nasopharyngeal or throat swab test? *J Chin Med Assoc.* ottobre 2020;83(10):891–4.
49. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J.* 13 novembre 2020;17:177.

50. MacIntyre CR. Case isolation, contact tracing, and physical distancing are pillars of COVID-19 pandemic control, not optional choices. *Lancet Infect Dis.* ottobre 2020;20(10):1105–6.
51. Kucharski AJ, Klepac P, Conlan AJK, Kissler SM, Tang ML, Fry H, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* ottobre 2020;20(10):1151–60.
52. Lewtak K, Nitsch-Osuch A. [What is the effect of social distancing on the course of COVID-19 epidemic?]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* 24 febbraio 2021;49(289):71–9.
53. Telles CR, Roy A, Ajmal MR, Mustafa SK, Ahmad MA, de la Serna JM, et al. The Impact of COVID-19 Management Policies Tailored to Airborne SARS-CoV-2 Transmission: Policy Analysis. *JMIR Public Health Surveill.* 21 aprile 2021;7(4):e20699.
54. Lytras T, Tsiodras S. Lockdowns and the COVID-19 pandemic: What is the endgame? *Scand J Public Health.* febbraio 2021;49(1):37–40.
55. Bielecki M, Züst R, Siegrist D, Meyerhofer D, Cramer GAG, Stanga ZG, et al. Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 29 giugno 2020;ciaa889.
56. Marroquín B, Vine V, Morgan R. Mental health during the COVID-19 pandemic: Effects of stay-at-home policies, social distancing behavior, and social resources. *Psychiatry Res.* novembre 2020;293:113419.
57. Verani A, Clodfelter C, Menon AN, Chevinsky J, Victory K, Hakim A. Social distancing policies in 22 African countries during the COVID-19 pandemic: a desk review. *Pan Afr Med J.* 14 dicembre 2020;37(Suppl 1):46.
58. Viana Martins CP, Xavier CSF, Cobrado L. Disinfection methods against SARS-CoV-2: a systematic review. *J Hosp Infect.* gennaio 2022;119:84–117.
59. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, et al. Survival of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Influenza Virus on Human Skin: Importance of Hand Hygiene in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 3 ottobre 2020;ciaa1517.
60. Singh D, Joshi K, Samuel A, Patra J, Mahindroo N. Alcohol-based hand sanitisers as first line of defence against SARS-CoV-2: a review of biology, chemistry and formulations. *Epidemiol Infect.* 29 settembre 2020;148:e229.
61. Hirose R, Bandou R, Ikegaya H, Watanabe N, Yoshida T, Daidoji T, et al. Disinfectant effectiveness against SARS-CoV-2 and influenza viruses present on human skin: model-based evaluation. *Clin Microbiol Infect.* luglio 2021;27(7):1042.e1-1042.e4.
62. Li Y, Liang M, Gao L, Ayaz Ahmed M, Uy JP, Cheng C, et al. Face masks to prevent transmission of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* luglio 2021;49(7):900–6.

63. Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimal V, van der Westhuizen H-M, et al. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 gennaio 2021;118(4):e2014564118.
64. Asadi S, Cappa CD, Barreda S, Wexler AS, Bouvier NM, Ristenpart WD. Efficacy of masks and face coverings in controlling outward aerosol particle emission from expiratory activities. *Sci Rep*. 24 settembre 2020;10:15665.
65. Raveendran AV, Jayadevan R. Reverse quarantine and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1323–5.
66. Salute M della. Cosa sapere su quarantena, isolamento, tracciamento [Internet]. [citato 24 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=244#19>
67. Ashcroft P, Lehtinen S, Angst DC, Low N, Bonhoeffer S. Quantifying the impact of quarantine duration on COVID-19 transmission. *eLife*. 10:e63704.
68. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 aprile 2020;2020(4):CD013574.
69. Wells CR, Pandey A, Fitzpatrick MC, Crystal WS, Singer BH, Moghadas SM, et al. Quarantine and testing strategies to ameliorate transmission due to travel during the COVID-19 pandemic: a modelling study. *Lancet Reg Health - Eur*. 10 gennaio 2022;100304.
70. Du M. Contact tracing as a measure to combat COVID-19 and other infectious diseases. *Am J Infect Control* [Internet]. 8 dicembre 2021 [citato 24 gennaio 2022]; Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8651528/>
71. Abeler J, Bäcker M, Buermeyer U, Zillessen H. COVID-19 Contact Tracing and Data Protection Can Go Together. *JMIR MHealth UHealth*. 20 aprile 2020;8(4):e19359.
72. Kalyanaraman N, Fraser MR. Containing COVID-19 Through Contact Tracing. *Public Health Rep*. 10 novembre 2020;136(1):32–8.
73. Salute M della. App Immuni: disponibile negli store di Apple e Google [Internet]. [citato 24 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4852>
74. Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, Kim Y-M, Kim J, et al. Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis*. ottobre 2020;26(10):2465–8.
75. Ryan BJ, Coppola D, Williams J, Swienton R. COVID-19 Contact Tracing Solutions for Mass Gatherings. *Disaster Med Public Health Prep*. :1–7.

76. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. [citato 24 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
77. Lai C-C, Chen I-T, Chao C-M, Lee P-I, Ko W-C, Hsueh P-R. COVID-19 vaccines: concerns beyond protective efficacy and safety. *Expert Rev Vaccines*. 3 agosto 2021;20(8):1013–25.
78. Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? *Expert Rev Vaccines*. :1–22.
79. Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol*. 23 dicembre 2020;11:602256.
80. Sumirtanurdin R, Barliana MI. Coronavirus Disease 2019 Vaccine Development: An Overview. *Viral Immunol* [Internet]. 16 aprile 2021 [citato 24 gennaio 2022]; Disponibile su: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2020.0119>
81. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol*. 14 ottobre 2020;11:585354.
82. Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. febbraio 2021;169:137–51.
83. Ita K. Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development. *Arch Med Res*. gennaio 2021;52(1):15–24.
84. Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci*. 15 febbraio 2021;267:118919.
85. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 5 maggio 2020;26:e924700-1-e924700-8.
86. Lamb YN. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. *Drugs*. 8 marzo 2021;1–7.
87. EpiCentro. Comirnaty (BNT162b2), il primo vaccino contro il COVID-19 approvato in Europa e in Italia [Internet]. [citato 26 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-pfizer-biontech>
88. PdfDownloadServlet.pdf [Internet]. [citato 26 gennaio 2022]. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005389_049269_FI.pdf&sys=m0b113
89. comirnaty-epar-product-information_it.pdf [Internet]. [citato 26 gennaio 2022]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_it.pdf
90. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 10 dicembre 2020;NEJMoa2034577.

91. Fabiani M, Ramigni M, Gobetto V, Mateo-Urdiales A, Pezzotti P, Piovesan C. Effectiveness of the Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccine in preventing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, Treviso province, Veneto region, Italy, 27 December 2020 to 24 March 2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 29 aprile 2021 [citato 26 gennaio 2022];26(17). Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8086247/>
92. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med*. 6 ottobre 2021;NEJMoa2114114.
93. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 27 ottobre 2021;NEJMoa2114228.
94. BNT162b2 [COMIRNATY® (COVID-19 Vaccine, mRNA)] Booster (Third) Dose [Internet]. [citato 26 gennaio 2022]. Disponibile su: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/110027>
95. World Health Organization. Regional Office for Europe. Fact sheet for health workers: Comirnaty® Pfizer/BioNTech BNT162b2 vaccine (international nonproprietary name: tozinameran), February 2021 [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2021 [citato 26 gennaio 2022]. Report No.: WHO/EURO:2021-1964-41715-57093. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339681>
96. Principles of Epidemiology in public Health Practice, Third Edition An Intorduction to Applied Epidemiology and Biostatistics
97. Wakaba Fukushima, Yoshio Hirota, Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness, *Vaccine*, Volume 35, Issue 36, 2017, Pages 4796-4800, ISSN 0264-410X
98. *Emerg Med J*: first published as 10.1136/emj.20.1.54 on 1 January 2003
99. Cowling BJ, Sullivan SG. The test-negative design for estimating influenza vaccination effectiveness. *Online J Public Health Inform*. 2017;9(1):e025. Published 2017 May 1. doi:10.5210/ojphi.v9i1.7603
100. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard>
101. Costantino, Cannizzaro, Verso, Tramuto. SarsCov-2 Infection in Healthacre Professionals and General Population During “First Wave” of Covid-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study conducted in Sicily, Italy
102. Yaki Saciuk, Jennifer Kertes, Naama Shamir Stein and Anat Ekka Zohar. Effectiveness of a Third Dose of BNT162b2 mRNA Vaccine doi: [10.1093/infdis/jiab556](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab556)

Ringraziamenti

Ringrazio il Professore Giuseppe MURDACA, il mio relatore, che con attenzione e disponibilità ha supportato il mio lavoro.

Ringrazio anche i miei correlatori, il Professore Andrea Orsi e il Dottore Nicola Calcavecchia per i preziosi consigli e l'aiuto dato nell'intero processo di relazione di questo lavoro.

Vorrei ringraziare anche la mia famiglia, la famiglia KENNE in Camerun per il loro incessante sostegno e incoraggiamento sin dall'inizio di questo percorso e in tutti i miei altri progetti, Grazie di esserci sempre.

I miei ringraziamenti vanno anche ai miei cari amici, parenti e colleghi in particolare:

alla famiglia Lekoubou

alla famiglia Lekelem

alla Dottoressa Motouom Manuella

al Dottor Fohom Cedric

alla famiglia Nziemi

alla famiglia Nzaji

alla famiglia Bovo

alla famiglia Camerlengo

alla famiglia Binda

alla mia cara amica Fotie Machi Lucy

alla famiglia Demanou

alla famiglia Njikonga

per il loro sostegno, incoraggiamenti e per esserci sempre stato al mio fianco sin dall'inizio di questo percorso.

Infine, senza dimenticare nessuno ringrazio tutti coloro che mi sono stati di incoraggiamento.