



17-20  
Dicembre  
2025  
Napoli

70° CONGRESSO  
NAZIONALE  
**SIGG**  
LIBERI E LONGEVI

Università degli  
Studi di Napoli  
Federico II  
Polo Didattico  
di **SCAMPIA**



## Immunità umorale nei residenti delle RSA: evidenze dal progetto RIPREI

Giorgio Fedele



# Sommario

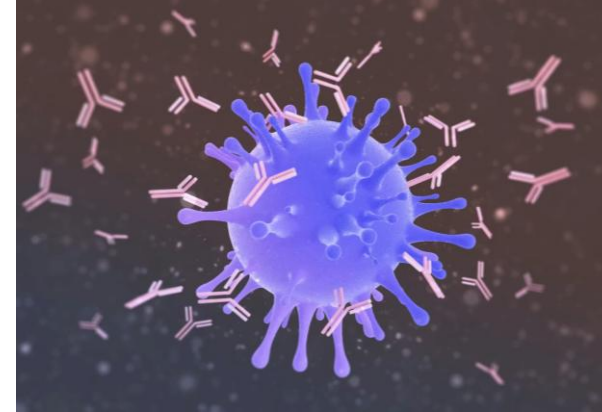
**Introduzione**

**Obiettivi**

**GeroCovidVax & CoVac-2**

**Progetto «RIPREI» CoVac-3**

**Conclusioni**

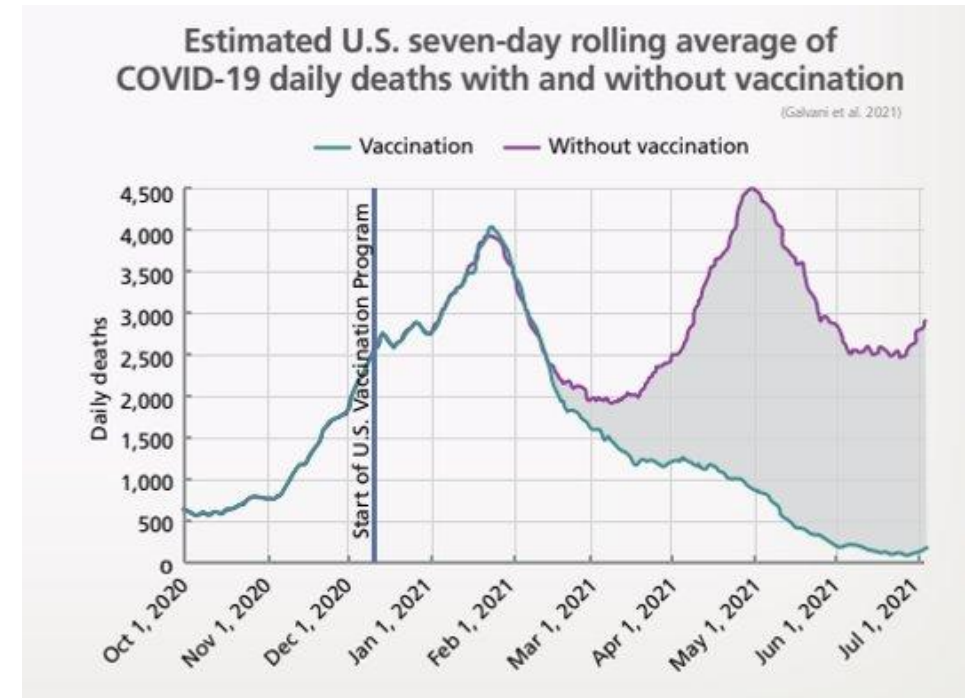


Il relatore dichiara l'assenza di conflitti di interesse in relazione ai contenuti esposti in questo intervento

# Vaccinazione anti SARS-CoV2, successo e impatto globale

Lo sviluppo e l'autorizzazione dei primi vaccini in meno di 12 mesi e il loro utilizzo in campagne di vaccinazione di massa è stato determinante nel ridurre gli effetti drammatici della pandemia

***“Based on official reported COVID-19 deaths, we estimated that vaccinations prevented 14.4 million (95% credible interval [CrI] 13.7–15.9) deaths from COVID-19 in 185 countries and territories between Dec 8, 2020, and Dec 8, 2021”  
(Watson OJ, et al. Lancet Infect Dis. 2022)***

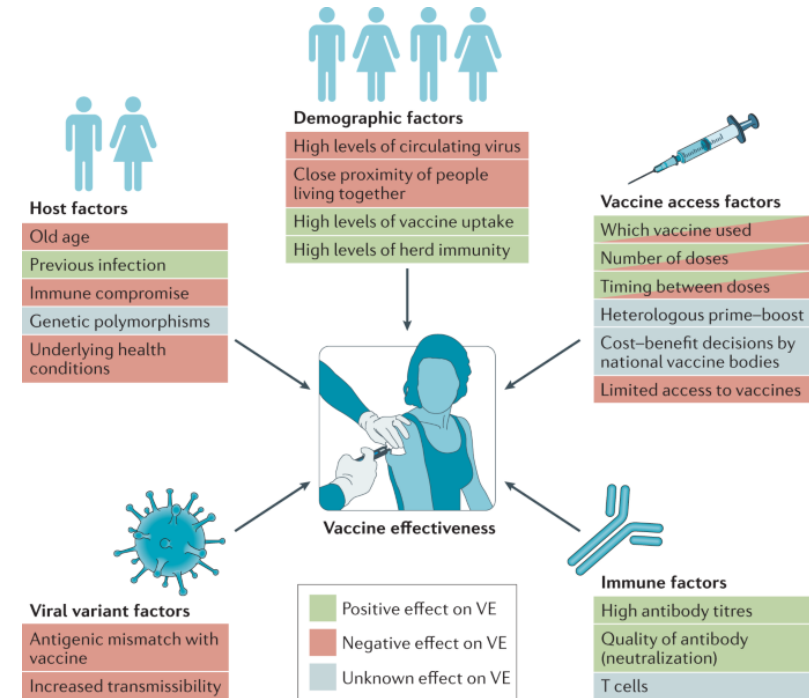


# Oltre i clinical trials, valutare i vaccini nel mondo reale

Le misure di efficacia vaccinale ottenute dai clinical trials (in condizioni ideali) non riflettono necessariamente la performance che avranno nel mondo reale.

L'efficacia nel mondo reale è influenzata da:

- ✓ Accesso alla vaccinazione e uso di schedule appropriate.
- ✓ Livelli di circolazione virale nella popolazione, effetto gregge.
- ✓ Stato immunologico, età, comorbidità.



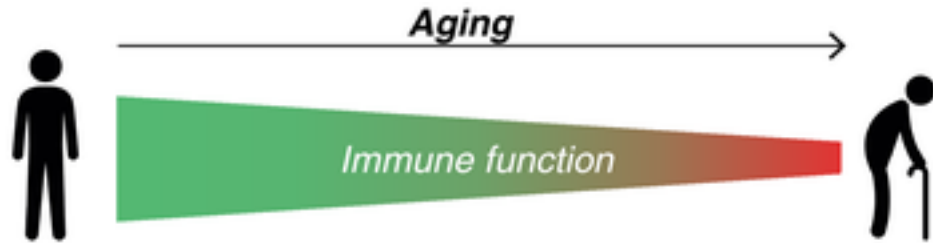
*Nat Rev Immunol 21, 626–636 (2021)*

Il **monitoraggio della risposta immunitaria post-vaccinazione** è cruciale per misurare l'immunogenicità (risposta anticorpale) nelle diverse fasce di popolazione (es. adulti sani e anziani fragili).

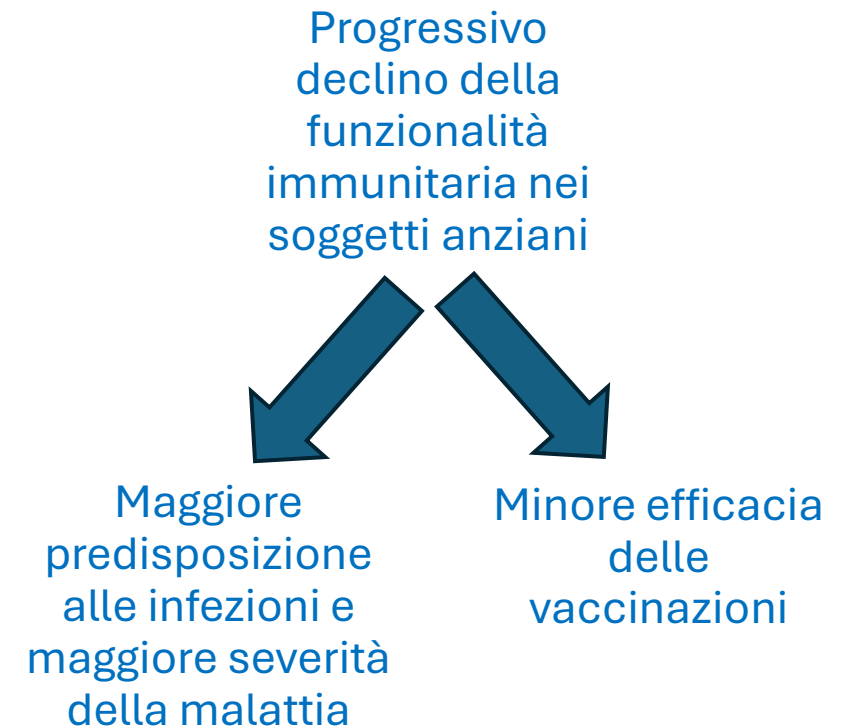
## Monitoraggio post-vaccinale nelle RSA

l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con la SIGG, ha avviato nel 2021 l'attività di monitoraggio immunologico post-vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nelle RSA.

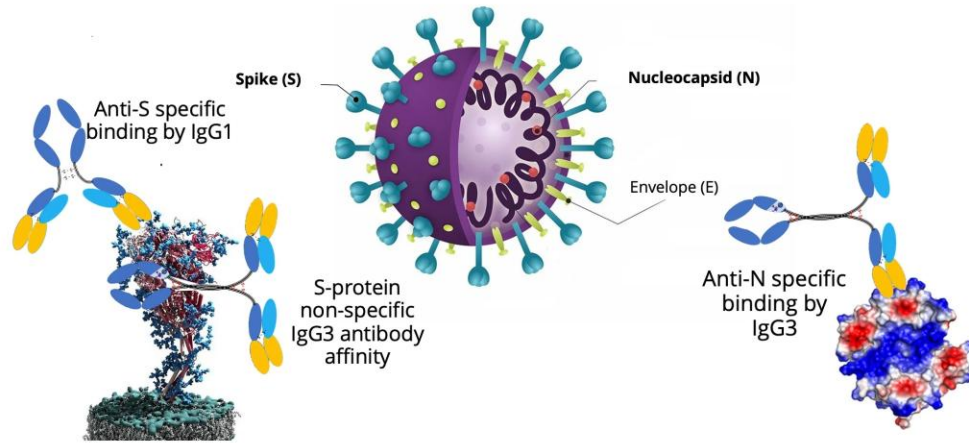
Con l'invecchiamento, il sistema immunitario perde efficacia (**immunosenescenza**)



- ✓ Il numero di globuli bianchi in grado di rispondere ai nuovi antigeni diminuisce.
- ✓ I linfociti della memoria (che ricordano gli antigeni incontrati in precedenza) rispondono meno velocemente agli antigeni.



# Monitoraggio post-vaccinale nelle RSA

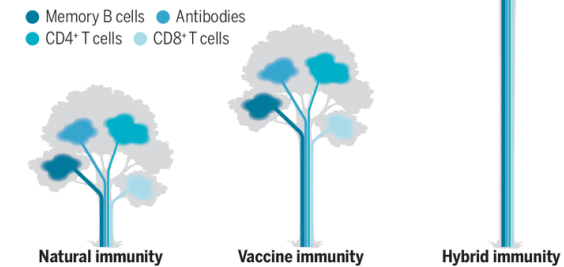


Misurazione nel tempo in un campione di residenti in RSA del titolo anticorpale indotto da vaccinazione/infezione: **dosaggio IgG anti-S** (e del titolo anticorpale indotto da infezione naturale: **dosaggio IgG anti-N**).

**Immunità Ibrida:** condizione immunitaria che si sviluppa in un individuo che ha combinato l'immunità acquisita tramite vaccinazione con quella ottenuta da una precedente infezione naturale da SARS-CoV-2.

## Hybrid vigor immunity with COVID-19 vaccines

Hybrid vigor can occur when different plant lines are bred together and the hybrid is a much stronger plant. Something similar happens when natural immunity is combined with vaccine-generated immunity, resulting in 25 to 100 times higher antibody responses, driven by memory B cells and CD4<sup>+</sup> T cells and broader cross-protection from variants.

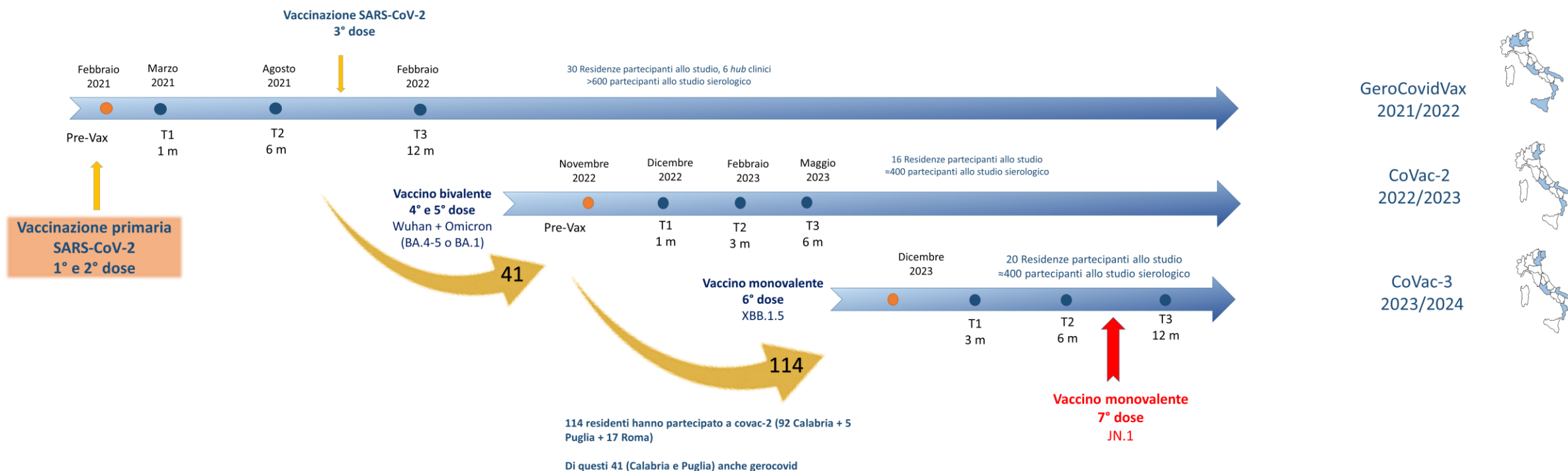


*Science. 25 Jun 2021. Vol 372, Issue 6549*

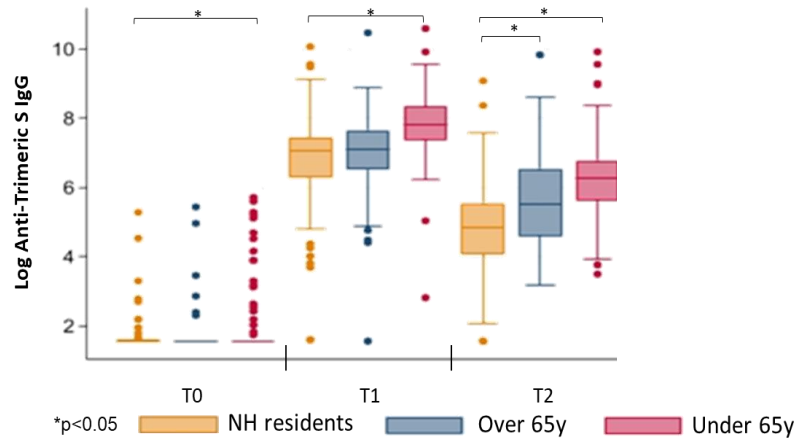
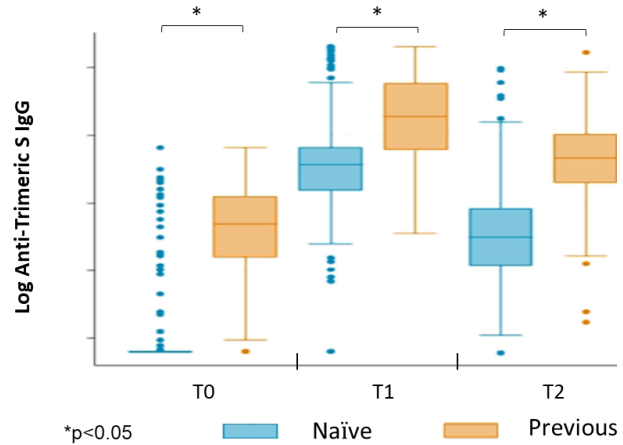
# Monitoraggio post-vaccinale nelle RSA

3 studi consecutivi: GeroCovidVax (2021/2022); CoVac-2 (2022/2023) e CoVac-3 (2023/2024).

Quest'ultimo si è inserito all'interno del progetto "Rete Italiana per la sorveglianza virologica, il monitoraggio immunologico, la formazione e la ricerca in Preparazione alla gestione delle Emergenze Infettive (R.I.Pr.E.I.)" finalizzato a promuovere ricerche in preparazione alle emergenze pandemiche.

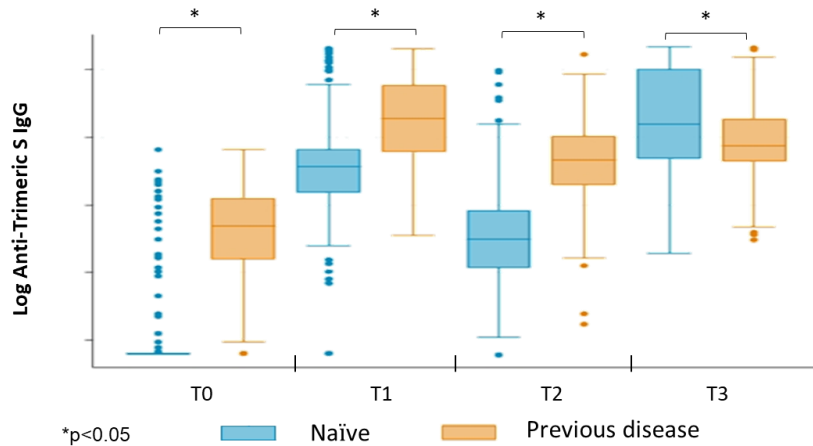


## GeroCovidVax & Covac-2

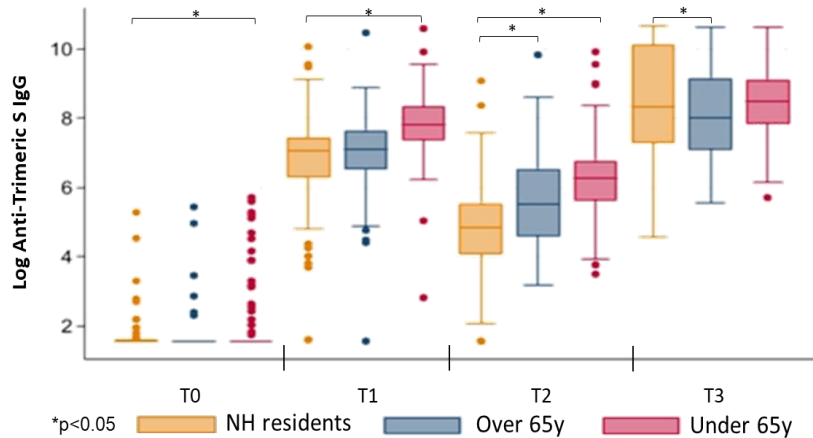


- ✓ **L'immunità ibrida** (vaccinazione + infezione naturale) genera una risposta immunitaria più potente e rispetto a quella indotta dalla sola vaccinazione.
- ✓ Livelli di **IgG anti-S significativamente inferiori** nei residenti in RSA rispetto ad adulti sani ed anziani in comunità.

## GeroCovidVax & Covac-2



Terza dose booster



- ✓ **L'immunità ibrida** (vaccinazione + infezione naturale) genera una risposta immunitaria più potente e rispetto a quella indotta dalla sola vaccinazione.
- ✓ Livelli di **IgG anti-S significativamente inferiori** nei residenti in RSA rispetto ad adulti sani ed anziani in comunità.
- ✓ Dopo la somministrazione della **dose booster (T3)**, i livelli di IgG anti-S raggiungono i valori massimi.
- ✓ **I soggetti con risposta anticorpale inferiore** hanno maggiormente beneficiato della **vaccinazione di richiamo**.

Fedele G, Palmieri A, Malara A, et al. *J Am Med Dir Assoc.* 2022 Jul;23(7):1114-1115.

Fedele G, Palmieri A, Damiano C, et al. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Oct;34(10):2577-2584.

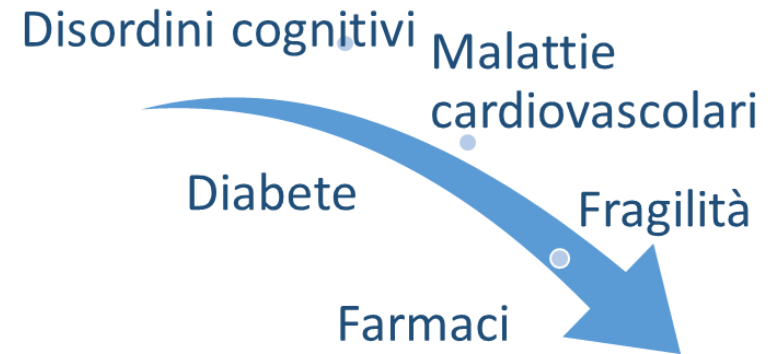
Schiavoni I, Palmieri A, Olivetta E, et al. *J Am Med Dir Assoc.* 2023 Feb;24(2):140-147.e2.

Fedele G, Palmieri A, Onder G. *Lancet Healthy Longev.* 2023 May;4(5):e177-e178.

# GeroCovidVax & Covac-2 (Determinanti della risposta anticorpale)

- ✓ Residenti con **diabete T2** hanno diminuita risposta anticorpale alla vaccinazione (ma non coloro sotto terapia insulinica).
- ✓ Risposta anticorpale meno durevole nei residenti con **hyperpolypharmacy** (10 o più farmaci/giorno); le dosi di richiamo hanno annullato queste differenze.
- ✓ In entrambi i sessi, la **ridotta mobilità** è associata a titoli più alti, mentre i **disturbi depressivi** a titoli più bassi.
- ✓ Le **donne** con **diabete o disturbi cognitivi** e gli **uomini** con **malattie cardiovascolari** hanno concentrazioni anticorpali inferiori.

## Risposta anticorpale

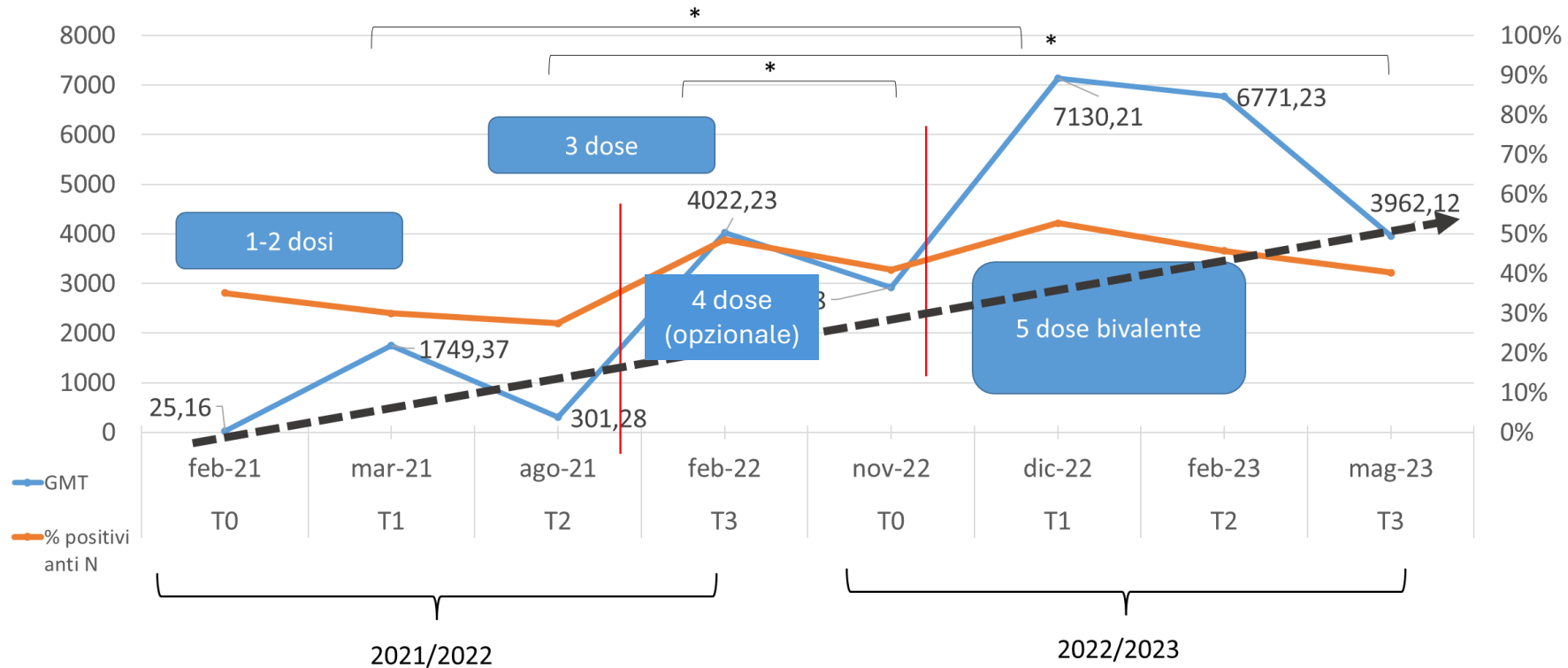


*Virgilio E, Trevisan C, Abbatecola A, et al. Diabetes Care. 2022 Dec 1;45(12):2935-2942.*

*Trevisan C, Raparelli V, Malara A, et al, Intern Emerg Med. 2023 Aug;18(5):1337-1347.*

*Trevisan C, Haxhiaj L, Malara A, et al. Drugs Aging. 2023 Dec;40(12):1133-1141.*

## GeroCovidVax & Covac-2 (traiettorie temporali)



La somministrazione nel tempo delle diverse dosi di richiamo ha favorito un **aumento significativo dell'immunità anticorpale** nella popolazione in esame. L'alta percentuale di residenti anti-N sieropositivi suggerisce una **circolazione virale** anche nelle RSA.

# Progetto RIPREI (CoVac-3)

Monitoraggio immunologico longitudinale della vaccinazione anti SARS-CoV-2 in coorti di operatori sanitari e **residenti di RSA**



*Criteri di inclusione:*

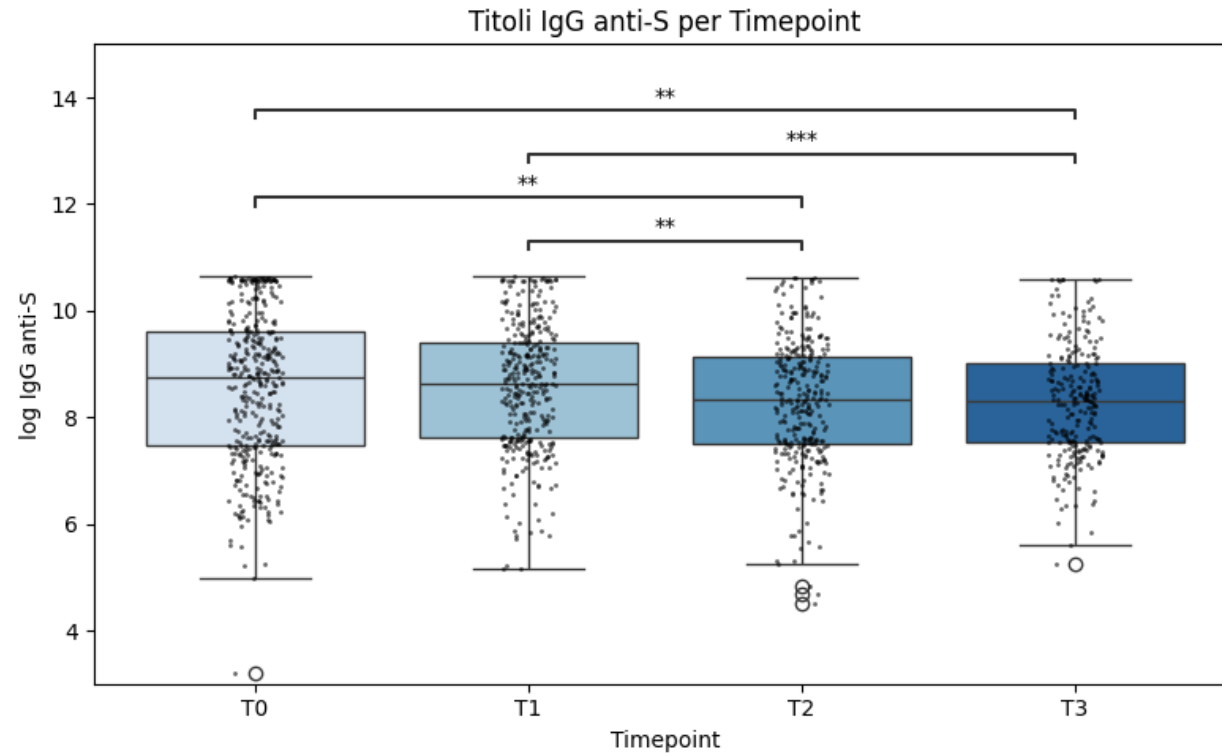
**Residenti RSA indipendentemente dalla vaccinazione con il vaccino monovalente anti-XBB.1.5.**

*Criteri di esclusione:*

Residenti RSA con previsione di dimissione dalla struttura in un periodo inferiore a 6 mesi o infezione da COVID-19 in atto e i soggetti che hanno rifiutato di dare il consenso al prelievo o che presentano controindicazioni al prelievo venoso.

	Arruolati prelievo T0	T1 (3 mesi)	T2 (6 mesi)	T3 (12 mesi)
<b>Calabria</b>	172 (44%)	155	141	126
<b>Friuli</b>	50 (13%)	42	36	24
<b>Lazio</b>	25 (6%)	23	19	12
<b>Puglia</b>	42 (11%)	39	27	5
<b>Veneto</b>	100 (26%)	93	91	82
<b>Totale</b>	389	352	314	249

# Andamento temporale dei titoli anti-S IgG



Confronto	p-value
T0 vs T1	0.912
T0 vs T2	<b>0.004</b>
T0 vs T3	<b>0.003</b>
T1 vs T2	<b>0.002</b>
T1 vs T3	<b>0.001</b>
T2 vs T3	0.656

**Nel campione totale i titoli diminuiscono significativamente nel tempo**

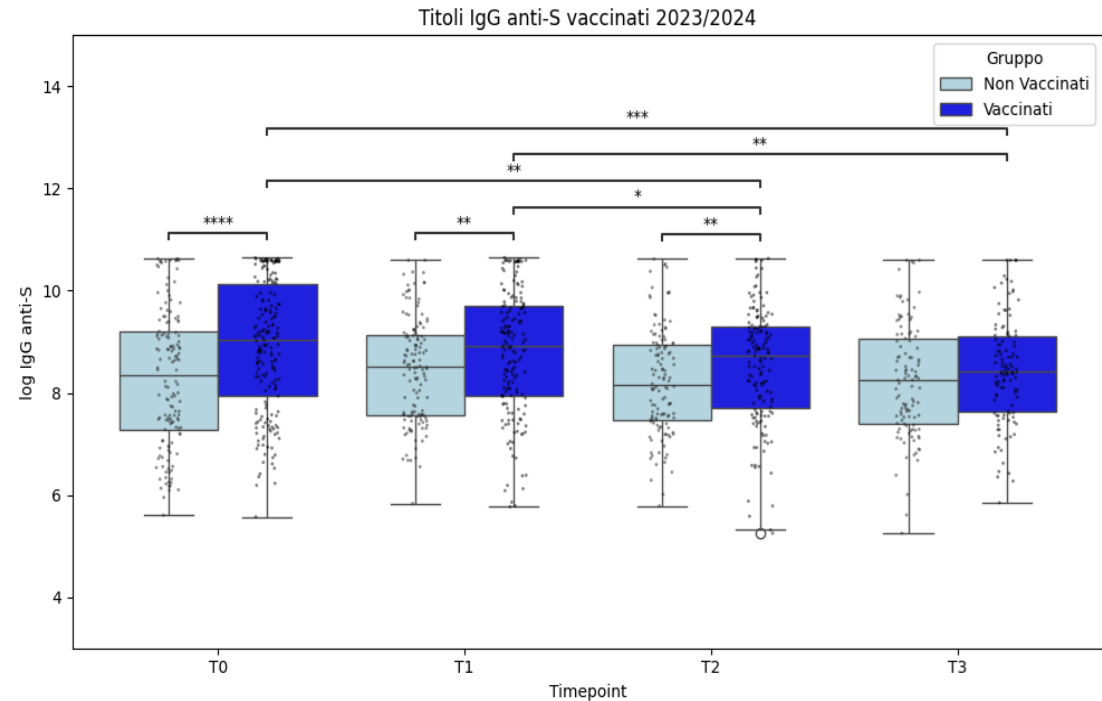
## Andamento dei titoli anti-S IgG nel tempo (Vaccinati vs Non-vaccinati)

L'adesione alla campagna vaccinale 2023/2024 da parte dei residenti delle RSA è stata limitata. Nello studio sono stati inclusi sia **soggetti non vaccinati** che **soggetti vaccinati**

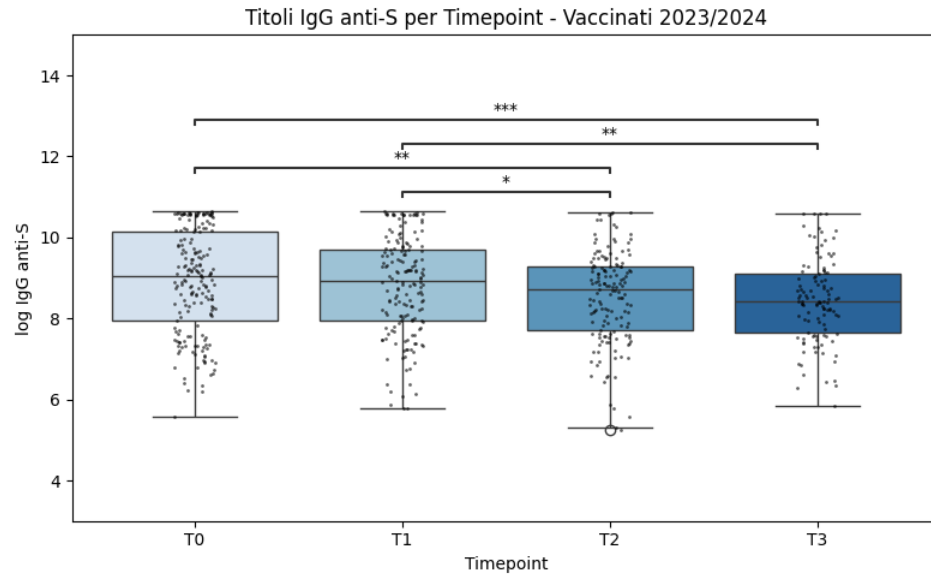
Nessuna differenza significativa tra vaccinati e non vaccinati al tempo T3 (12 mesi)



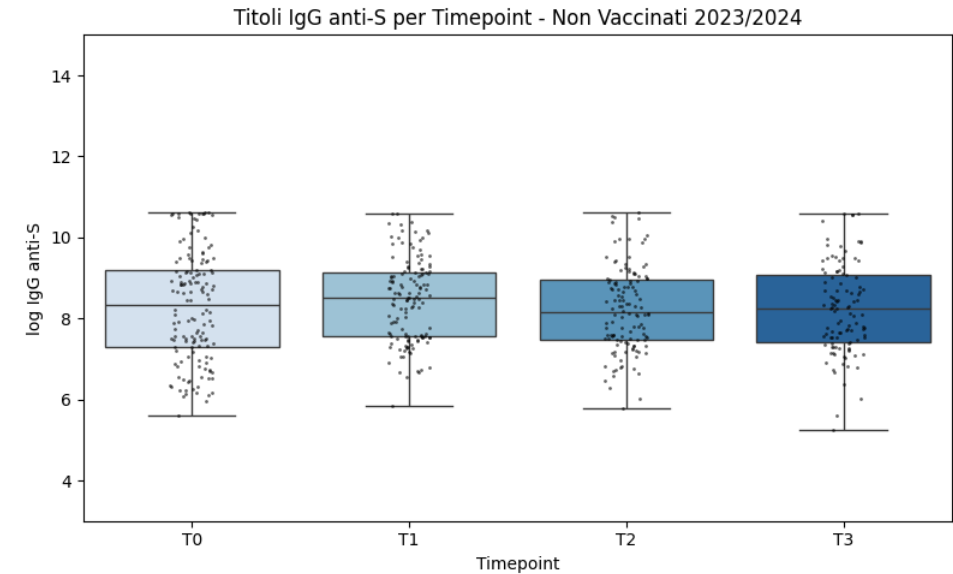
L'aumento dei titoli anti-Spike IgG indotto dalla vaccinazione è **transitorio**



# Andamento temporale dei titoli anti-S IgG (Vaccinati vs Non-vaccinati)



Waning immunity



Anti-S IgG rimangono a livelli costanti



**Plateau anticorpale**  
(precedente storia di esposizioni al virus e vaccinazioni)

# Andamento temporale dei titoli anti-S IgG (Vaccinazione vs T0)

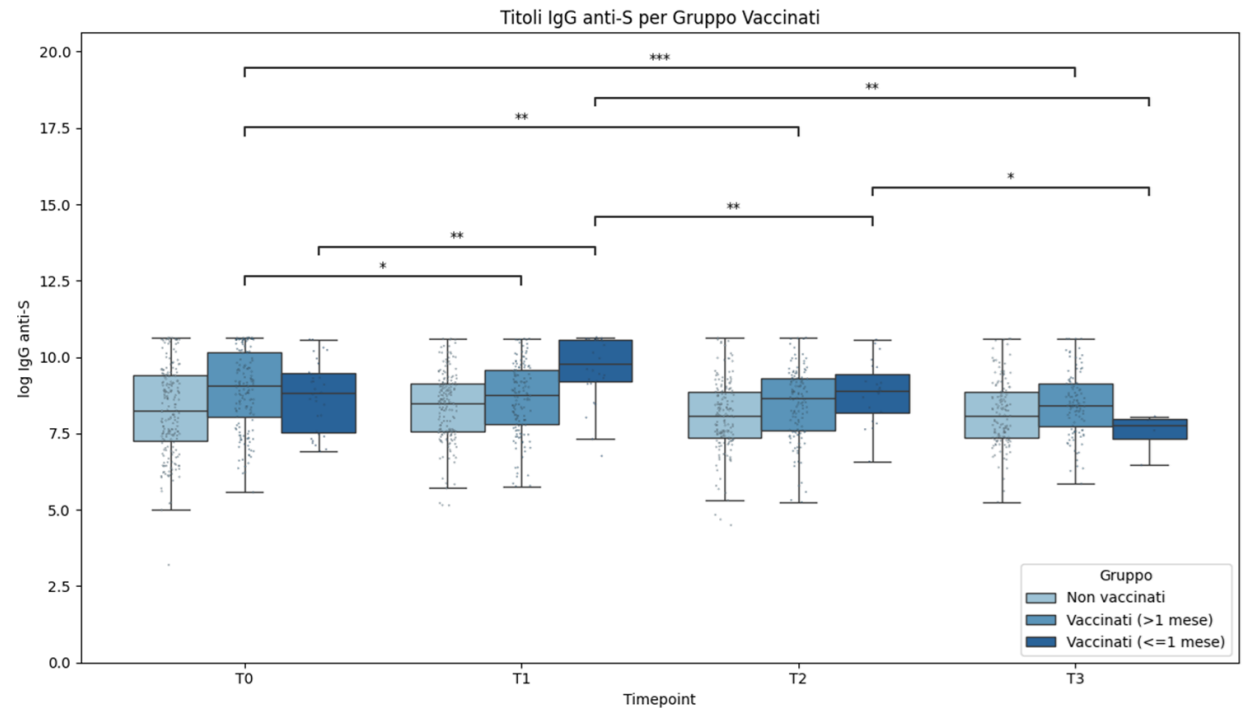
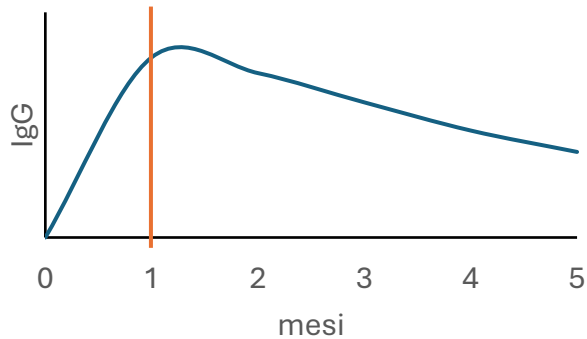
Tra i soggetti vaccinati alcuni avevano ricevuto il **vaccino diversi mesi prima dell'inizio dello studio**

Tre gruppi di soggetti:

**Non Vaccinati**

**Vaccinati > 1 mese da T0**

**Vaccinati ≤ 1 mese da T0**



**Negli individui vaccinati > 1 mese il valore massimo è al T0**  
**Negli individui vaccinati ≤ 1 mese picco significativo al T1**

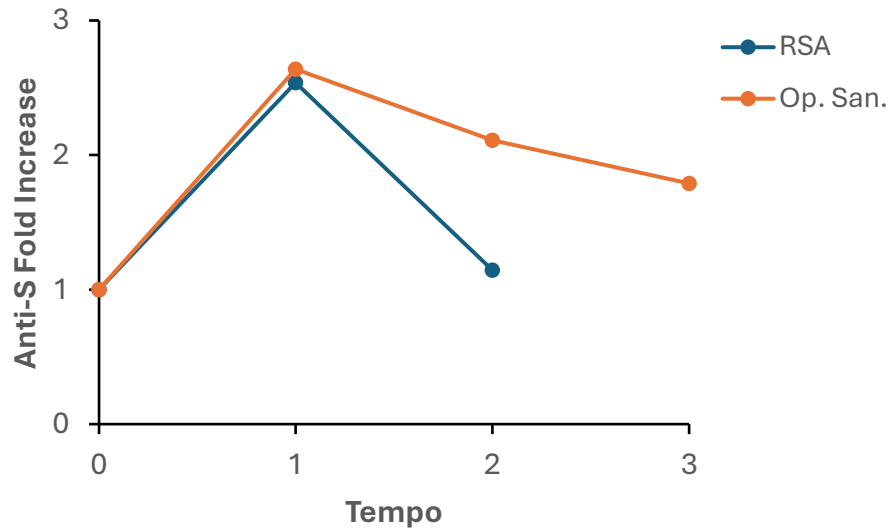
## Traiettorie anticorpali indotte dalla vaccinazione in residenti RSA vs adulti sani

Confronto possibile solo con il gruppo RSA Vaccinati < 1 mese da T0. Fold Increase mitiga l'impatto del bias di selezione sui livelli anticorpali basali.

T0/T1 (Risposta al Vaccino): L'incremento dei titoli anti-S dopo la vaccinazione è simile nei due gruppi (circa 2.5 volte il livello T0). Capacità di risposta iniziale comparabile.

T1/T2 (Declino Anticorpale): Si osserva visivamente un tasso di declino anticorpale più rapido negli ospiti RSA. In linea con studi precedenti

T3: RSA solo 4 soggetti.



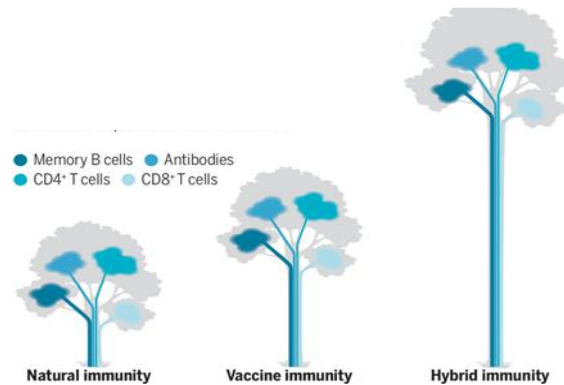
## Profili di risposta anticorpale nei residenti RSA

L'analisi statistica multivariata sul campione totale ha identificato **3 profili immunitari** nella popolazione RSA differenziati per livelli anticorpali anti-S e anti-N

**Hybrid-Super Responders** (anti-S high, anti-N high): Vaccinazione + infezione naturale

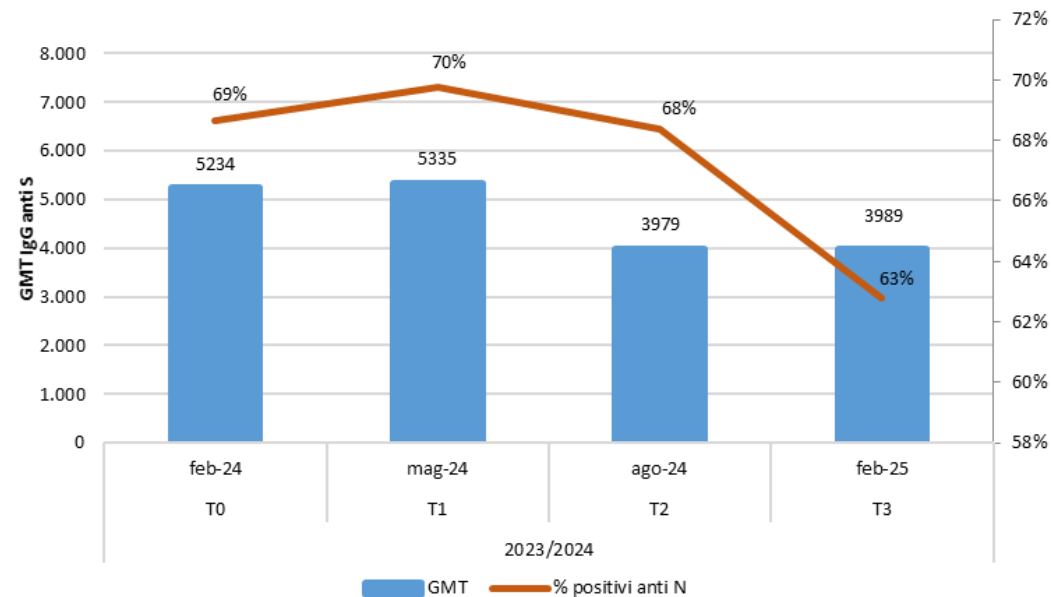
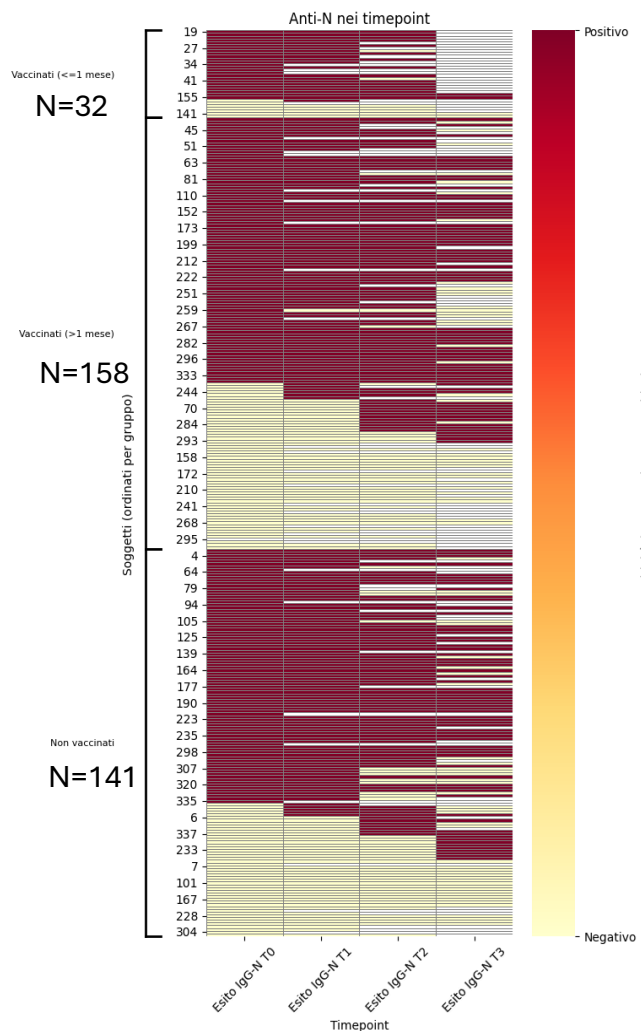
**No hybrid** (anti-S high, anti-N low): Buona risposta vaccinale, bassa evidenza di infezione recente

**Hybrid-Responders** (anti-S low, anti-N high): Bassa risposta vaccinale, esposizione naturale evidente



Livelli di immunità: **HSR > NH > HR**

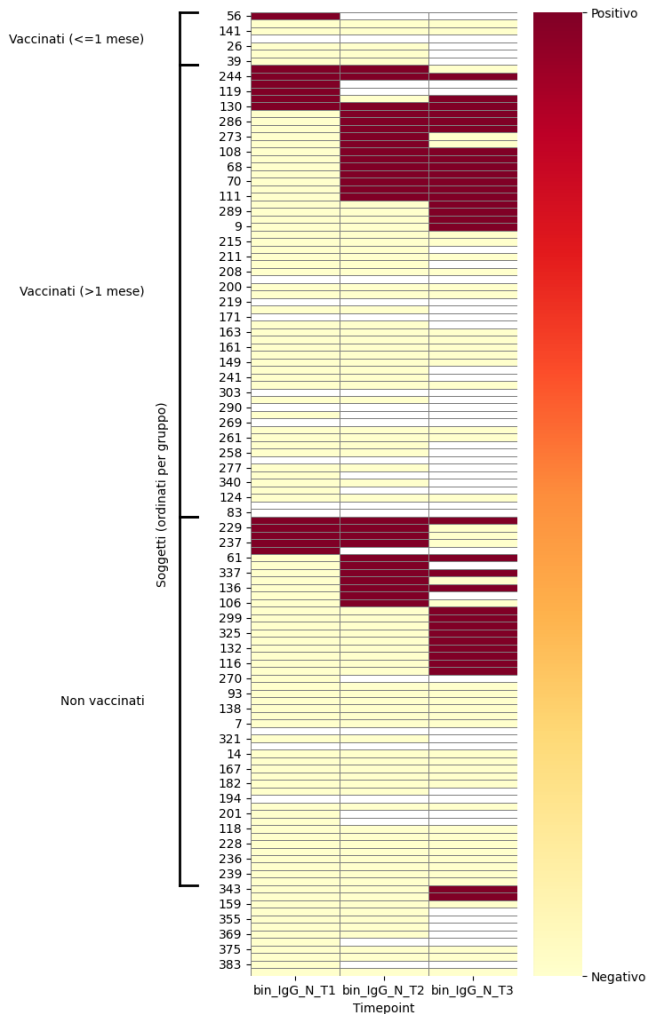
# Andamento temporale dei titoli anti-N IgG (esposizione naturale)



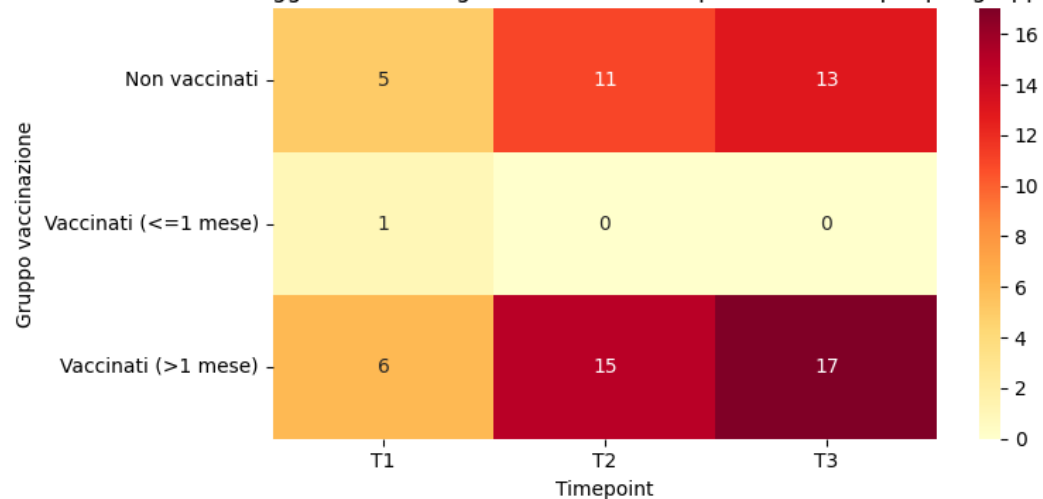
La maggior parte dei soggetti arruolati è sieropositiva per anti-N IgG, indice di recente esposizione.

# Andamento temporale dei titoli anti-N IgG (sieroconversione)

Positivizzazione soggetti anti-N negativi a T0 nei timepoint successivi



Numero soggetti anti-N negativi a T0 diventati positivi nel tempo (per gruppo)



Complessivamente, **sieroconversione per anti-N IgG** dei soggetti negativi al T0 nel **25%** dei soggetti vaccinati (17 su 67) e nel **27%** dei non vaccinati (13 su 49).

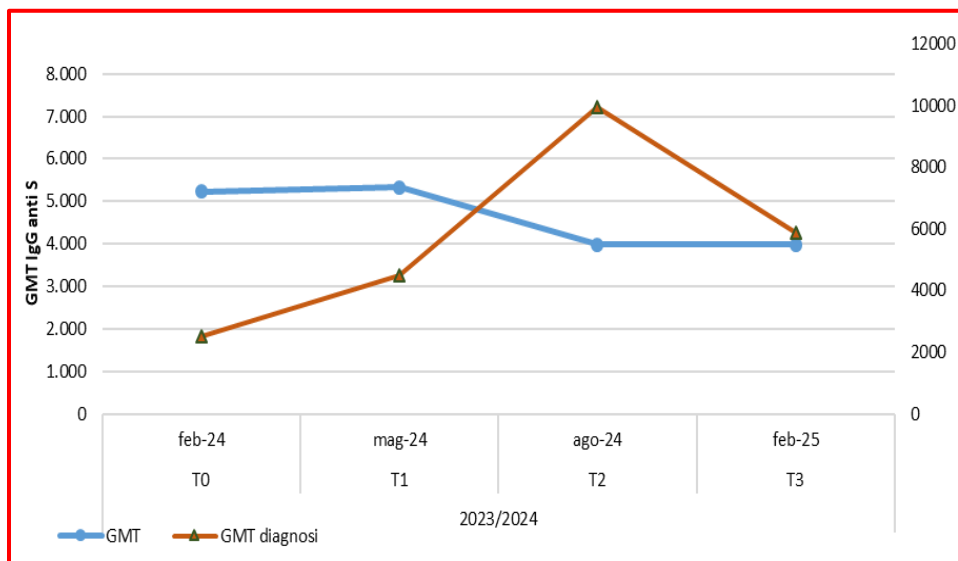


La vaccinazione non sembra impedire l'**infezione (o colonizzazione)** delle vie aeree) e la **potenziale trasmissione** del patogeno ad altri individui

# Infezioni intercorrenti

	Infezione diagnosticata T1	Infezione diagnosticata T2	Infezione diagnosticata T3	TOT (%)
Non vaccinati 2023/2024 (N=142)	0	5	1	<b>6 (4.2%)</b>
vaccinati 2023/2024 (N=190) (vaccinati > 1 mese)	0	6	0	<b>6 (3.6%)</b>
missing (N=57)	0			
<b>389</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	

Età	Sesso	Timepoint diagnosi	Data dell'ultima infezione da SARS-CoV-2 diagnosticata	Sintomi	accesso PS o ricovero
93	F	12 mesi	30/09/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali ma non necessità di ossigeno	No
76	F	6 mesi	26/07/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali e <b>necessità di ossigeno a bassi flussi</b> (cannule nasali, maschera semplice)	No
94	F	6 mesi	30/07/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali ma non necessità di ossigeno	No
95	F	6 mesi	25/07/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali ma non necessità di ossigeno	No
67	M	6 mesi	29/07/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali ma non necessità di ossigeno	No
88	F	6 mesi	28/07/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali ma non necessità di ossigeno	No
91	F	6 mesi	29/07/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali ma non necessità di ossigeno	No
92	F	6 mesi	24/07/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali e <b>necessità di ossigeno a bassi flussi</b> (cannule nasali, maschera semplice)	No
92	F	6 mesi	14/08/2024	Sintomi respiratori/gastrointestinali e <b>necessità di ossigeno a bassi flussi</b> (cannule nasali, maschera semplice)	No
95	F	6 mesi	24/07/2024	Asintomatico	No
84	F	6 mesi	25/07/2024	Asintomatico	No
94	F	6 mesi	24/07/2024	Asintomatico	No



- Incidenza di diagnosi COVID-19 simile nei due gruppi.
- Titoli anticorpali inferiori in chi si reinfetta.
- Decorso non severo.

# Conclusioni

## ➤ Memoria immunologica consolidata

I titoli anticorpali medi hanno raggiunto nei residenti RSA un plateau, indicativo di una memoria immunologica consolidata mediante vaccinazioni e esposizioni virali multiple. I dati di sieroconversione anti-N e reinfezione suggeriscono che l'immunità costruita nel tempo abbia protetto la popolazione.

## ➤ Effetto delle vaccinazione

Le dosi di richiamo vaccinale aumentano temporaneamente i titoli anticorpali, compensando eventuali risposte più deboli.

## ➤ Risposta anticorpale eterogenea nei residenti RSA

La combinazione di infezione pregressa e vaccinazione (immunità ibrida), unita allo status immunologico individuale, non è uniforme e genera profili immunitari distinti (Hybrid-Responders, No-Hybrid, Super-Responders), fondamentali per definire il rischio individuale.

## ➤ Strategie vaccinali

Il monitoraggio dei profili immunitari e delle traiettorie nel tempo è essenziale per orientare le future strategie vaccinali, supportando l'eventuale implementazione di richiami più frequenti e mirati per i residenti in RSA, in base a fragilità e profilo immunitario.



# Ringraziamenti

Istituto Superiore di Sanità  
DMI

Pasqualina Leone  
Anna Teresa Palamara

Istituto Superiore di Sanità  
MACA

Annapina Palmieri  
Cecilia Damiano

Fondazione Policlinico  
Universitario "Agostino Gemelli"  
IRCCS  
Graziano Onder

Tutto il personale  
delle RSA coinvolte  
E I LORO OSPITI

C. Trevisan

*Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara*

A. Malara

*Fondazione ANASTE Humanitas, Roma*

A. Zucchelli

*Karolinska Institutet and Stockholm University, Sweden -  
Università degli Studi di Brescia*

R. Antonelli Incalzi

*Unità Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico  
Universitario Campus Bio-Medico, Roma*

G. Borselli

*Società Italiana di Gerontologia e Geriatria*

R. Prato

F. Fortunato

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di  
Foggia, Foggia*

T. Baldovin

*Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e di Sanità Pubblica,  
UO Igiene e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova,  
Padova*

P. Minchella

*Unità di Microbiologia e Virologia, PO Pugliese, AOU Renato  
Dulbecco, Catanzaro*