

COVID-19 nelle residenze sanitarie assistenziali: protezione ambientale e vaccinale

Francesca Remelli¹, Caterina Trevisan¹,
Chukwuma Okoye², Alba Malara³

Introduzione

La pandemia da COVID-19 ha colpito maggiormente la popolazione anziana, sia in termini di incidenza che di mortalità. Particolari criticità sono emerse tra gli anziani in residenze sanitarie assistenziali (RSA), in cui sono stati registrati tassi di mortalità notevolmente più alti rispetto a quelli osservati nella popolazione generale. Tale quadro è derivato, da una parte, dal maggior rischio di contagio all'interno delle RSA per fattori ambientali e di poco evitabile prossimità tra gli ospiti, e dall'altra, dall'aumentata vulnerabilità degli anziani istituzionalizzati alle complicanze a breve, medio e lungo termine dell'infezione. L'alta vulnerabilità di questa popolazione è stata determinata soprattutto dall'elevata prevalenza di fragilità e multimorbilità. Infatti, seppur l'età avanzata si sia dimostrata maggiormente associata a decesso nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2, la presenza di patologie croniche (soprattutto

multiple) e la fragilità sono risultate essere nette discriminanti rispetto al decorso più o meno severo di COVID-19.

L'avvento del vaccino anti-SARS-CoV-2 e lo studio GeroCovid Vax

Il corso della pandemia da COVID-19 è stato drammaticamente condizionato dall'introduzione del vaccino anti-SARS-CoV-2, tant'è che si può distinguere una fase pre- e una fase post-vaccino. Gli anziani residenti in RSA sono stati considerati fin dai primi momenti una delle categorie prioritarie da vaccinare. L'effettiva protezione del vaccino in questa popolazione, spesso esclusa dai *trial* clinici, è stata oggetto di iniziale scetticismo, promuovendo l'avvio di iniziative di monitoraggio. A questo scopo, nel 2021, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha supportato GeroCovid Vax¹, uno studio prospettico multicentrico volto a indagare la sicurezza e l'efficacia del vaccino anti-SARS-CoV-2 nella popolazione di anziani residenti in RSA. GeroCovid Vax, promosso dalla Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha coinvolto 3.004 soggetti anzia-

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, caterina.trevisan@unife.it

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano

³Fondazione ANASTE Humanitas, Roma

ni residenti in diverse RSA italiane, con un'età media di 83 anni. I partecipanti allo studio sono stati monitorati dal punto di vista clinico nell'anno successivo la somministrazione della prima dose di vaccino. A un sottogruppo di residenti, oltre alla raccolta di dati clinici, sono stati prelevati dei campioni ematici prima della vaccinazione e dopo 2, 6 e 12 mesi per effettuare un monitoraggio sierologico della risposta immunitaria umorale e cellulare.

Fattori associati alla risposta immunitaria in seguito a vaccino anti-SARS-CoV-2

Oltre all'età, molteplici fattori hanno mostrato un impatto rilevante sulla risposta al vaccino anti-SARS-CoV-2 nella popolazione anziana (Figura 1). In età adulta, è noto il ruolo del sesso nel condizionare la risposta umorale e cellulo-mediata ai vaccini, quanto l'incidenza degli effetti avversi, entrambe maggiori nelle donne. Tuttavia, se tali aspetti sesso-specifici siano confermati anche in età geriatrica è ancora largamente discusso, in particolare relativamente al vaccino anti-SARS-CoV-2. In base ai risultati emersi da GeroCovid Vax,

il vaccino sembra avere la stessa efficacia nelle donne e negli uomini, sia in termini di risposta umorale (IgG) che di rischio di re-infezione da SARS-CoV-2. Differenze di sesso però sono emerse rispetto alle condizioni cliniche associate a una più debole risposta anticorpale, tra cui diabete e presenza di *deficit* cognitivi nei soggetti di sesso femminile, nonché malattie cardiovascolari nei residenti di sesso maschile². Come osservato tra gli adulti, invece, le donne sono risultate più esposte a sviluppare effetti avversi locali da vaccino, come dolore, edema, e arrossamento nella zona di iniezione².

È noto come la compresenza di patologie croniche e trattamenti a lungo termine, definenti le condizioni di multimorbilità e polifarmacoterapia, sia comune nell'anziano residente in RSA e si associ a una ridotta efficacia della risposta immunitaria. Già prima dell'avvento della pandemia da COVID-19, infatti, numerosi studi avevano rilevato una maggiore suscettibilità alle infezioni e frequenti alterazioni nella risposta ai vaccini tra gli anziani. Questi fenomeni sono probabilmente dovuti ai processi di immunosenescenza e *inflammaging* legati

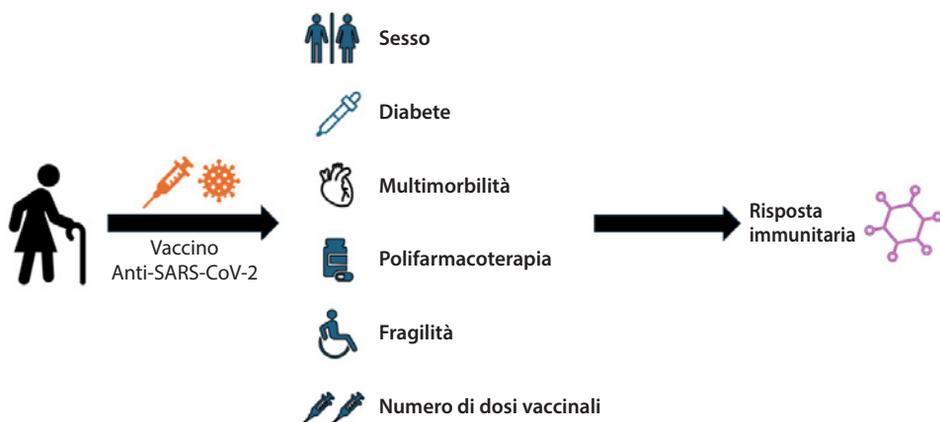


Figura 1. Fattori determinanti la risposta vaccinale negli anziani in residenze sanitarie assistenziali.

all'invecchiamento. Nonostante ciò, i soli cambiamenti età-correlati non sembrano in grado di giustificare pienamente le differenze di risposta immunitaria fra gli anziani, mentre la presenza di patologie croniche e le terapie associate sembrano giocare un ruolo centrale.

L'impatto di condizioni croniche sulla risposta anticorpale al vaccino anti-SARS-CoV-2 è stato confermato anche dai risultati dello studio GeroCovid Vax considerando i residenti affetti diabete mellito di tipo 2. Anziani con diabete, infatti, hanno mostrato una risposta anticorpale ridotta sia a 2 che a 6 mesi dalla prima somministrazione del vaccino anti-SARS-CoV-2 rispetto ai residenti senza diabete. Uno dei meccanismi fisiopatologici sottostanti a questa associazione riguarda la secrezione insulinica, in quanto tale ormone esercita una nota influenza sia nei confronti della risposta immunitaria innata che acquisita, preservando le cellule T. Coerentemente a questa ipotesi, nello studio menzionato, la terapia con insulina sembrava attenuare l'effetto negativo del diabete sulla risposta umorale alla vaccinazione, che risultava invece marcatamente ridotta tra i residenti trattati con farmaci antidiabetici orali¹.

Considerando la polifarmacoterapia, i dati di GeroCovid Vax hanno mostrato che residenti in RSA che assumevano cronicamente 10 o più farmaci al giorno (definiti la condizione di iperpolifarmacoterapia) tendevano a un più rapido declino dei valori anticorpali nel tempo in seguito alla prima dose della vaccinazione anti-SARS-CoV-2. Questo dato potrebbe essere giustificato da un effetto immunodepressivo diretto di alcune categorie di farmaci, nonché, indirettamente, dalla maggiore complessità e *burden* di malattie croniche dell'anziano con polifarmacoterapia.

Un altro importante fattore condizionante la risposta al vaccino è la presenza di una pregressa infezione da COVID-19. GeroCovid Vax mostra come i residenti di RSA con storia di infezione da SARS-CoV-2 presentino una risposta umorale più marcata al relativo vaccino rispetto ai residenti *naïve*. In particolare, la risposta anticorpale al vaccino è risultata più elevata in coloro con storia di infezione pregressa da oltre 5 mesi prima della vaccinazione.

Nonostante l'interferenza di patologie croniche, farmaci e pregressa infezione sulla risposta umorale alla vaccinazione, la somministrazione della dose *booster* ha dimostrato un ruolo chiave nell'indurre un nuovo aumento dell'immunità umorale e cellulare, soprattutto nel versante T-mediatedo³.

Effetti avversi del vaccino anti-SARS-CoV-2 negli anziani in RSA

Come menzionato nei paragrafi precedenti, gli anziani ospiti di RSA riportano frequentemente prognosi più infauste rispetto ai residenti in comunità a seguito di diverse condizioni cliniche acute, sia in termini di impatto funzionale che di necessità di ospedalizzazioni, o mortalità. Tale scenario non è inaspettato, considerando che tale popolazione si caratterizza per una maggiore vulnerabilità e complessità clinica. Un aspetto interessante valutato nell'ambito della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 ha riguardato il riscontro di eventuali effetti avversi atipici in seguito alla somministrazione del vaccino. Fra questi, nello studio GeroCovid Vax è stata valutata la possibile insorgenza del *delirium* come effetto avverso atipico della vaccinazione. Il *delirium*, o stato confusionale acuto, identifica un disturbo cognitivo globale a insorgenza acuta con decorso fluttuante e durata transitoria che si manifesta con



alterazioni delle funzioni cognitive. Tale condizione si presenta comunemente in corso di eventi clinici acuti o in seguito all'introduzione o brusca sospensione di farmaci. Nell'ambito dell'infezione da SARS-CoV-2, il *delirium* è emerso come manifestazione atipica di malattia ed è risultato associato a una prognosi sfavorevole del paziente anziano. Dai dati raccolti nella popolazione di anziani in RSA, il vaccino anti-SARS-CoV-2 è apparso associato a una bassa incidenza di *delirium*, che andava ulteriormente riducendosi dalla seconda dose vaccinale in poi. A seguito di una *network analysis*, è inoltre emerso che la mancanza di appetito, il brivido e la febbre erano i sintomi che più si associavano all'insorgenza di *delirium*. Così come osservato nel contesto ospedaliero, anche in RSA gli ospiti che avevano un maggior rischio di sviluppare *delirium* erano coloro che avevano un'età più avanzata, preesistenti disturbi neurocognitivi e sindrome da fragilità, suggerendo quindi un più stretto monitoraggio dopo la vaccinazione

negli anziani con maggiore complessità clinica e funzionale⁴.

Efficacia delle misure preventive ambientali

Sino al 2023, il rischio di epidemia nelle strutture residenziali è dipeso oltre che dal tasso e dalla durata di copertura vaccinale dei residenti, anche dall'implementazione di misure ambientali anti-contagio. A questo proposito, un'analisi dei dati di GeroCovid Vax, da marzo 2021 a giugno 2022, ha considerato fattori tra cui le caratteristiche delle strutture residenziali (per esempio, numero di posti letto, presenza di medici nell'*équipe* di cura), i tassi di vaccinazione del personale di assistenza, l'uso di dispositivi di protezione individuali, la restrizione delle visite, e l'applicazione di misure di quarantena. Tale indagine ha dimostrato che circa il 66% della variabilità nella probabilità di infezione da SARS-CoV-2 era dovuta alle caratteristiche della struttura, mentre il 34% era imputabile alle caratteristiche dei residenti. In particolare,

i programmi vaccinali con dosi di richiamo (tra le caratteristiche legate al residente) e la disponibilità di aree protette per le visite dei familiari (tra le caratteristiche legate alle residenze) risultavano efficaci nel prevenire e limitare la diffusione delle infezioni da SARS-CoV-2 e le loro conseguenze negli anziani che vivono nelle strutture residenziali⁵.

Conclusioni

I residenti in RSA rappresentano una popolazione di anziani vulnerabile, particolarmente colpita durante la pandemia da COVID-19. L'introduzione del vaccino anti-SARS-CoV-2, in aggiunta all'implementazione di specifiche misure ambientali anti-contagio, ha drasticamente cambiato il corso della pandemia e ha dimostrato di essere efficace in termini di risposta anticorpale e cellulosa mediata anche in questa categoria di anziani con fragilità e complessità clinica. Come suggerito da studi di monitoraggio epidemiologico e biomorale, tuttavia, specifici fattori clinici, farmacologici e anamnestici possono avere un'influenza sostanziale sulla risposta vaccinale dell'anziano ospite di RSA.

Di conseguenza, l'inclusione di questa popolazione in studi longitudinali e *trial* clinici risulta essenziale al fine di valutare l'efficacia di interventi preventivi o terapeutici nelle categorie di soggetti più vulnerabili.

Bibliografia

- 1) VIRGILIO E, TREVISAN C, ABBATECOLA A, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Diabetes affects antibody response to SARS-CoV-2 vaccination in older residents of long-term care facilities: data from the GeroCovid Vax study*. *Diabetes Care* 2022;45:2935-42.
- 2) TREVISAN C, RAPARELLI V, MALARA A, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Sex differences in the efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccination in residents of long-term care facilities: insights from the GeroCovid Vax study*. *Intern Emerg Med* 2023;18:1337-47.
- 3) FEDELE G, PALMIERI A, DAMIANO C, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Humoral immunity induced by mRNA COVID-19 vaccines in Nursing Home Residents previously infected with SARS-CoV-2*. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:2577-84.
- 4) OKOYE C, ZAZZARA MB, CEOLIN C, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Delirium incidence and predictors in SARS-CoV-2 vaccinated residents in long-term care facilities (LTCF): insights from the GeroCovid Vax study*. *J Am Med Dir Assoc* 2024;25:105251.
- 5) MALARA A, NOALE M, TREVISAN C, ET AL.; GeroCovid Vax Working Group. *Efficacy of COVID-19 control measures on post-vaccination outbreak in Italian long term care facilities: implications for policies*. *Front Public Health* 2023;11:1091974.