

Confronto tra immunità naturale SARS-CoV-2 e immunità indotta da vaccino – reinfezioni versus infezioni intercorrenti

Sivan Gazit, Roei Shlezinger, Galit Perez, Roni Lotan, Asaf Peretz, Amir Ben-Tov, Dani Cohen, khitam Muhsen, Gabriel Chokick, Tal Patalon

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262414>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262415v1>

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Finanziamento: non ci sono stati finanziamenti esterni per il progetto.

Abstract

Contesto

Iniziano ad emergere rapporti sulla diminuzione dell'immunità indotta dal vaccino contro il COVID-19. Con ciò, la comparazione con la protezione a lungo termine conferita dall'infezione da SARS-CoV-2 rimane poco chiara.

Metodo

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo confrontando tre gruppi: (1) individui naïve alla SARS-CoV-2 (ovvero pazienti che non abbiano avuto precedenti esposizioni al virus) che hanno ricevuto due dosi del vaccino BioNTech/Pfizer mRNA BNT162b2, (2) individui che precedentemente si erano infettati e che non sono stati vaccinati, e (3) individui precedentemente infettati e vaccinati con una singola dose. Sono stati applicati tre modelli di regressione logistica multivariata. In tutti i modelli abbiamo valutato quattro esiti: infezione da SARS-CoV-2, malattia sintomatica, ospedalizzazione e morte correlata a COVID-19. Il periodo di follow-up andava dal 1 giugno al 14 agosto 2021, quando la variante Delta era dominante in Israele.

Risultati

I vaccinati che non erano stati precedentemente esposti al SARS-CoV-2 (naïve) avevano un rischio di infezione da variante Delta maggiore di 13,06 volte (95% CI, da 8,08 a 21,11) rispetto a quelli precedentemente infettati, quando si è verificato il primo evento (infezione o vaccinazione) a gennaio e febbraio del 2021. L'aumento del rischio era significativo ($P < 0,001$) anche per la malattia sintomatica.

Nei soggetti vaccinati che erano stati già infettati prima della vaccinazione (da marzo 2020 a febbraio 2021), è stata dimostrata la diminuzione dell'immunità naturale, sebbene i vaccinati naïve al SARS-CoV-2 mostrassero un rischio 5,96 volte maggiore (95% CI, da 4,85 a 7,33) di infezione improvvisa e un aumento del rischio di malattia sintomatica di 7,13 volte (95% CI, 5,51-9,21). I vaccinati naïve al SARS-CoV-2 erano anche a maggior rischio di ricoveri correlati a COVID-19 rispetto a quelli che erano stati precedentemente infettati.

Conclusioni

Questo studio ha dimostrato che l'immunità naturale conferisce una protezione più duratura e più forte contro l'infezione, la malattia sintomatica e il ricovero in ospedale causati dalla variante Delta di SARS-CoV-2, rispetto all'immunità indotta dal vaccino a due dosi BNT162b2.

Gli individui che erano stati precedentemente infettati da SARS-CoV-2 e che avevano ricevuto anche una singola dose del vaccino hanno ottenuto una protezione aggiuntiva contro la variante Delta.

Introduzione

Il pesante costo che l'infezione da SARS-CoV-2 ha causato sulla salute globale e sulle risorse sanitarie ha creato l'urgente necessità di stimare quale parte della popolazione sia protetta contro la COVID-19 in un dato momento, al fine di stabilire politiche sanitarie, come i lockdown, e per valutare la possibilità di un'immunità di gregge.

Ad oggi, non esiste ancora una correlazione di protezione a lungo termine definibile evidence-based [1]. Questa mancanza di correlazione della protezione ha portato a diversi approcci in termini di distribuzione delle risorse vaccinali, dalla necessità di somministrazione del vaccino nei pazienti guariti, alla necessità di richiami in individui precedentemente vaccinati o alla necessità di vaccinare popolazioni a basso rischio, potenzialmente precedentemente esposte.

L'efficacia a breve termine del ciclo a due dosi del vaccino BioNTech/Pfizer BNT162b2 mRNA COVID-19 è stata dimostrata in studi clinici [2] e in contesti osservazionali [3,4]. Tuttavia, l'efficacia a lungo termine tra le diverse varianti è ancora sconosciuta, sebbene stiano iniziando a emergere segnalazioni di diminuzione dell'immunità, non solo in termini di dinamiche anticorpali nel tempo [5-7], ma anche in contesti del mondo reale [8]. Oltre alla questione della protezione a lungo termine fornita dal vaccino, rimangono poco chiari anche il grado e la durata della protezione offerta da una precedente infezione da SARS-CoV-2. A parte la scarsità di studi che esaminano la protezione a lungo termine contro la reinfezione [9], c'è una sfida nel definire la reinfezione rispetto ad una prolungata diffusione virale [10]. Sebbene esistano casi chiari, vale a dire due eventi clinici separati con due distinti virus sequenziati, fare affidamento esclusivamente su questi casi porterà probabilmente ad una sottostima dell'incidenza della reinfezione.

Sono stati suggeriti criteri diversi basati su informazioni più ampiamente disponibili [11], le linee guida del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) fanno riferimento a due risultati positivi del test PCR per SARS-CoV-2 a distanza di almeno 90 giorni [12]. Utilizzando simili criteri, gli studi basati sulla popolazione hanno dimostrato un'immunità naturale [13,14] senza segni di diminuzione dell'immunità per almeno 7 mesi, sebbene la protezione fosse inferiore per le persone di età pari o superiore a 65 anni [9].

La Variante Delta (B.1.617.2) (VOC), inizialmente identificata in India e oggi diffusa a livello globale, è stata il ceppo dominante in Israele dal giugno 2021. La recente ondata di casi in Israele [15], uno dei primi paesi a intraprendere una campagna di vaccinazione a livello nazionale (principalmente con il vaccino BioNTech/Pfizer BNT162b2), ha sollevato preoccupazioni sull'efficacia del vaccino contro la variante Delta, inclusi rapporti ufficiali di ridotta protezione [16].

Allo stesso tempo, gli studi hanno dimostrato solo lievi differenze nell'efficacia del vaccino a breve termine [17] contro la variante Delta, nonché una sostanziale risposta anticorpale [18]. A parte la variante, la nuova ondata è stata spiegata anche dalla correlazione trovata tra il tempo trascorso dalla somministrazione del vaccino e i tassi di infezione intercorrente, poiché è stato dimostrato che i vaccinati precoci sono significativamente più a rischio rispetto ai vaccinati tardivi [8]. Ora che è trascorso un tempo sufficiente sia dall'inizio della pandemia che dalla diffusione del vaccino, possiamo esaminare la protezione a lungo termine dell'immunità naturale rispetto all'immunità indotta dal vaccino.

A tal fine, abbiamo confrontato i tassi di incidenza delle infezioni intercorrenti con i tassi di incidenza della reinfezione, sfruttando il database computerizzato centralizzato di Maccabi Healthcare Services (MHS), la seconda organizzazione israeliana per il mantenimento della salute.

Metodo

Disegno di studio e popolazione

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo, sfruttando i dati del database computerizzato centralizzato di MHS. La popolazione dello studio includeva membri del MHS di età pari o superiore a 16 anni che erano stati vaccinati prima del 28 febbraio 2021, che avevano avuto un'infezione da SARS-CoV-2 documentata entro il 28 febbraio 2021 o che avevano avuto sia un'infezione da SARS-CoV-2 documentata entro il 28 febbraio 2021 che ricevuto una dose del vaccino entro il 25 maggio 2021, almeno 7 giorni prima dell'inizio dello studio. Il 2 marzo 2021, il Ministero della Salute israeliano ha rivisto le sue linee guida e ha consentito agli individui precedentemente infetti da SARS-CoV-2 di ricevere una dose del vaccino, dopo un intervallo minimo di 3 mesi dalla data dell'infezione.

Fonte dei dati

Sono state recuperate dal database computerizzato centralizzato di MHS le cartelle cliniche elettroniche anonime (EMR) per il periodo di studio dal 1 marzo 2020 al 14 agosto 2021.

MHS è un fondo sanitario di 2,5 milioni di membri, obbligatorio, senza fini di lucro, il secondo più grande fondo sanitario in Israele, che copre il 26% della popolazione e fornisce un campione rappresentativo della popolazione israeliana. L'iscrizione ad uno dei quattro fondi sanitari nazionali è obbligatoria, mentre tutti i cittadini possono scegliere liberamente tra uno dei quattro fondi, ai quali è vietato per legge negare l'adesione a qualsiasi residente. MHS ha mantenuto un database centralizzato di cartelle cliniche elettroniche anonime per tre decenni, con un tasso di abbandono inferiore all'1% tra i suoi membri, consentendo un follow-up medico longitudinale completo. La base di dati centralizzati include ampi dati demografici, misurazioni cliniche, diagnosi e procedure ambulatoriali e ospedaliere, farmaci dispensati, esami eseguiti e dati di laboratorio completi provenienti da un unico laboratorio centrale.

Estrapolazione dei dati e definizione delle variabili di studio

Dati relativi al COVID-19

Sono state acquisite anche informazioni relative al COVID-19, comprese le date della prima e della seconda dose del vaccino e i risultati di eventuali test PCR (reazione a catena della polimerasi) per SARS-CoV-2, dato che tutti questi test sono registrati a livello centrale. Sono stati recuperati anche i registri dei ricoveri correlati al COVID-19 ed è stata esaminata la mortalità correlata al COVID-19. Inoltre, le informazioni sui sintomi correlati al COVID-19 sono state estratte dagli EMR, dove sono state registrate dal medico di base o da un'infermiera certificata che ha condotto visite di persona o telefoniche con ciascun individuo infetto.

Variabile di esposizione: gruppi di studio

La popolazione ammessa allo studio è stata divisa in tre gruppi: (1) individui completamente vaccinati e naïve alla SARS-CoV-2, vale a dire membri MHS che hanno ricevuto due dosi del vaccino BioNTech/Pfizer mRNA BNT162b2 entro il 28 febbraio 2021, non hanno ricevuto la terza dose di vaccino entro la fine del periodo di studio e non hanno avuto un risultato positivo del test PCR entro il 1 giugno 2021; (2) individui non vaccinati precedentemente infetti, vale a dire membri MHS che avevano un test PCR SARS-CoV-2 positivo registrato entro il 28 febbraio 2021 e che non erano stati vaccinati entro la fine del periodo di studio; (3) individui precedentemente infetti e vaccinati, compresi gli individui che hanno avuto un test PCR SARS-CoV-2 positivo entro il 28 febbraio 2021 e hanno ricevuto una dose del vaccino entro il 25 maggio 2021, almeno 7 giorni prima del periodo di studio. Il gruppo completamente vaccinato era il gruppo di confronto (riferimento) nel nostro studio. I gruppi 2 e 3 sono stati abbinati al gruppo di confronto 1 in un rapporto 1:1 basato su età, sesso e stato socioeconomico residenziale.

Variabili dipendenti

Abbiamo valutato quattro esiti o secondi eventi correlati a SARS-CoV-2: infezione da SARS-CoV-2 confermata da RT-PCR documentata, COVID-19, ricovero e decesso correlati a COVID-19. I risultati sono stati valutati durante il periodo di follow-up dal 1 giugno al 14 agosto 2021, data dell'analisi, corrispondente al momento in cui la variante Delta è diventata dominante in Israele.

Covariate

I dati personali della popolazione in studio includevano i dati demografici dei pazienti, vale a dire età, sesso, stato socioeconomico (SES) e un'area statistica geografica codificata (GSA, assegnata dall'Ufficio nazionale di statistica israeliano, corrisponde ai quartieri ed è la più piccola unità geostatistica del censimento israeliano). Il SES è misurato su una scala da 1 (il più basso) a 10 e l'indice si basa su diversi parametri, tra cui il reddito familiare, i titoli di studio, la numerosità dei membri della famiglia e la proprietà dell'auto. Sono stati raccolti anche dati sull'ultimo indice di massa corporea (BMI) documentato e informazioni sulle malattie croniche dai registri automatizzati di MHS, tra cui malattie cardiovascolari [19], ipertensione [20], diabete [20], malattia renale cronica [21], malattia polmonare ostruttiva cronica, condizioni immunocompromesse e cancro, dal National Cancer Registry [22].

Analisi statistiche

Sono stati applicati due modelli di regressione logistica multivariata che hanno valutato i quattro sopracitati esiti relativi a SARS-CoV-2 come variabili dipendenti, mentre i gruppi di studio erano le principali variabili indipendenti.

Modello 1– individui precedentemente infettati vs individui vaccinati, con corrispondenza per il momento del primo evento

Nel modello 1, abbiamo esaminato l'immunità naturale e l'immunità indotta dal vaccino, confrontando la probabilità di esiti correlati a SARS-CoV-2 tra individui precedentemente infetti che non sono mai stati vaccinati e individui naïve a SARS-CoV-2 completamente vaccinati. Questi gruppi sono stati abbinati in un rapporto 1:1 per età, sesso, GSA e ora del primo evento. Il primo evento (l'esposizione preliminare) è stato il momento della somministrazione della seconda dose del vaccino o il momento dell'infezione documentata da SARS-CoV-2 (risultato positivo del test RT-PCR), entrambi verificatisi tra il 1 gennaio 2021 e 28 febbraio 2021. In tal modo, abbiamo abbinato il tempo di "attivazione immunitaria" di entrambe i gruppi, esaminando la protezione a lungo termine conferita da vaccinazione o infezione che si sono verificate nello stesso periodo di tempo. E' stato aumentato a tre mesi l'intervallo di tempo tra il primo evento e il secondo evento, al fine di cogliere le reinfezioni (vs diffusione virale prolungata) seguendo le linee guida di 90 giorni del CDC.

Modello 2

Nel modello 2, abbiamo confrontato i vaccinati naïve al SARS-CoV-2 con individui precedentemente infettati non

vaccinati mentre non corrispondeva intenzionalmente il momento del primo evento (ovvero, vaccinazione o infezione), al fine di confrontare l'immunità indotta dal vaccino con l'immunità naturale, indipendentemente dal momento dell'infezione. Pertanto, l'abbinamento è stato effettuato in un rapporto 1:1 basato solo su età, sesso e GSA. Similmente al modello 1, entrambi gli eventi (vaccinazione o infezione) dovevano verificarsi entro il 28 febbraio, per consentire l'intervallo di 90 giorni. I quattro risultati degli studi SARS-CoV-2 sono gli stessi per questo modello, valutato durante lo stesso periodo di follow-up.

Modello 3

Il modello 3 ha esaminato individui precedentemente infettati rispetto a individui precedentemente infettati e vaccinati con una dose, utilizzando "l'immunità naturale" come gruppo di riferimento. Abbiamo abbinato i gruppi in un rapporto 1:1 basato su età, sesso e GSA. Gli esiti di SARS-CoV-2 erano gli stessi, valutati durante lo stesso periodo di follow-up.

In tutti e tre i modelli, abbiamo stimato l'immunità naturale rispetto all'immunità indotta dal vaccino per ciascun esito correlato a SARS-CoV-2, applicando la regressione logistica per calcolare l'odds ratio (OR) tra i due gruppi in ciascun modello, con il 95% associato intervalli di confidenza (IC). I risultati sono stati poi aggiustati per le comorbilità sottostanti, tra cui obesità, malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione, malattia renale cronica, cancro e condizioni di immunosoppressione.

Le analisi sono state eseguite utilizzando Python versione 3.73 con il pacchetto del modello stats. $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Dichiarazione etica

Questo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board (IRB) dell'MHS (Maccabi Healthcare Services). A causa del disegno retrospettivo dello studio, l'IRB ha rinunciato al consenso informato e tutti i dettagli identificativi dei partecipanti sono stati rimossi prima dell'analisi computazionale.

Dichiarazione sulla disponibilità dei dati

Secondo i regolamenti del Ministero della Salute israeliano, i dati a livello individuale non possono essere condivisi apertamente. Richieste specifiche per l'accesso remoto ai dati anonimi a livello di comunità devono essere indirizzate a KSM, Maccabi Healthcare Services Research and Innovation Center.

Disponibilità del codice

Specifiche richieste di accesso remoto al codice utilizzato per l'analisi dei dati vanno rivolte a KSM, Centro Ricerca e Innovazione Maccabi Healthcare Services.

Risultati

Complessivamente, 673.676 membri MHS di età pari o superiore a 16 anni erano idonei per il gruppo di studio di individui naïve alla SARS-CoV-2 completamente vaccinati; 62.883 erano eleggibili per il gruppo di studio di individui precedentemente infettati non vaccinati e 42.099 individui erano eleggibili per il gruppo di studio di vaccinati monodose precedentemente infettati.

Modello 1 – individui precedentemente infettati vs individui vaccinati, con corrispondenza per il momento del primo evento

Nel modello 1, abbiamo abbinato 16.215 persone in ciascun gruppo. Nel complesso, le caratteristiche demografiche erano simili tra i gruppi, con alcune differenze nel loro profilo di comorbilità (Tabella 1a).

Durante il periodo di follow-up sono stati registrati 257 casi di infezione da SARS-CoV-2, di cui 238 si sono verificati nel gruppo vaccinato (infezioni intercorrenti) e 19 nel gruppo precedentemente infettato (reinfezioni). Dopo l'aggiustamento per le comorbilità, abbiamo riscontrato un aumento statisticamente significativo di 13,06 volte (95% CI, 8,08-21,11) di infezione intercorrenti rispetto alla reinfezione ($P < 0,001$). A parte l'età ≥ 60 anni, non c'era evidenza statistica che nessuna delle comorbilità valutate influenzasse significativamente il rischio di infezione durante il periodo di follow-up (Tabella 2a). Per quanto riguarda le infezioni sintomatiche SARS-COV-2 durante il periodo di follow-up, sono stati registrati 199 casi, di cui 191 nel gruppo vaccinato e 8 nel gruppo precedentemente infettato. I sintomi per tutte le analisi sono stati registrati nel database centrale entro 5 giorni dal test RT-PCR positivo per il 90% dei pazienti e includevano principalmente febbre, tosse, difficoltà respiratorie, diarrea, perdita del gusto o dell'olfatto, mialgia, debolezza, mal di testa e mal di gola. Dopo l'aggiustamento per le comorbilità, abbiamo riscontrato un rischio di 27,02 volte (IC 95%, da 12,7 a 57,5) per l'infezione intercorrente sintomatica rispetto alla reinfezione sintomatica ($P < 0,001$) (Tabella 2b). Nessuna delle covariate era significativa, ad eccezione dell'età ≥ 60 anni.

Sono stati registrati nove casi di ricoveri correlati al COVID-19, di cui 8 nel gruppo vaccinato e 1 nel gruppo precedentemente infettato (Tabella S1). Nessun decesso correlato al COVID-19 è stato registrato nelle nostre coorti.

Modello 2: individui precedentemente infettati vs vaccinati, senza corrispondenza per il momento del primo evento

Nel modello 2, abbiamo abbinato 46.035 persone in ciascuno dei gruppi (precedentemente infettati vs vaccinati). Le caratteristiche di base dei gruppi sono presentate nella Tabella 1a. La figura 1 mostra la tempestiva distribuzione della prima infezione negli individui reinfettati. Confrontando gli individui vaccinati con quelli precedentemente infettati in qualsiasi momento (anche durante il 2020), abbiamo scoperto che durante il periodo di follow-up sono stati registrati 748 casi di infezione da SARS-CoV-2, 640 dei quali erano nel gruppo vaccinato (infezioni intercorrenti) e 108 nel gruppo precedentemente infettato (reinfezioni). Dopo l'aggiustamento per le comorbilità, è stato osservato un aumento del rischio di infezione intercorrente di 5,96 volte (IC 95%, da 4,85 a 7,33) rispetto alla reinfezione ($P < 0,001$) (Tabella 3a). A parte il livello di SES e l'età ≥ 60 , che sono rimasti significativi anche in questo modello, non c'erano prove statistiche che alcuna delle comorbilità influisse significativamente sul rischio di infezione.

Complessivamente sono stati registrati 552 casi sintomatici di SARS-CoV-2, 484 nel gruppo vaccinato e 68 nel gruppo precedentemente infettato. C'è stato un aumento del rischio di infezione intercorrente sintomatica di 7,13 volte (95% CI, 5,51-9,21) rispetto alla reinfezione sintomatica (Tabella 3b). I ricoveri correlati al COVID-19 si sono verificati rispettivamente in 4 e 21 dei gruppi di reinfezione e infezione intercorrente. Gli individui vaccinati hanno avuto un aumento di 6,7 volte (95% CI, da 1,99 a 22,56) rispetto agli individui guariti. Avere 60 anni o più ha aumentato significativamente il rischio di ricoveri per COVID-19 (Tabella S2). Non sono stati registrati decessi correlati al COVID-19.

Modello 3 - individui precedentemente infettati vs individui vaccinati e precedentemente infettati

Nel modello 3 abbiamo abbinato 14.029 persone. Le caratteristiche di base dei gruppi sono presentate nella Tabella 1b. Esaminando gli individui precedentemente infetti rispetto a quelli che erano precedentemente infettati e avevano ricevuto una singola dose del vaccino, abbiamo scoperto che quest'ultimo gruppo aveva un rischio ridotto di 0,53 volte (95% CI, da 0,3 a 0,92) (Tabella 4a) di reinfezione, poiché 20 avevano un test RT-PCR positivo, rispetto ai 37 nel gruppo precedentemente infettati e non vaccinati. La malattia sintomatica era presente in 16 vaccinati a dose singola e in 23 dei loro omologhi non vaccinati. Un ricovero per COVID-19 si è verificato nel gruppo dei precedentemente infetti non vaccinati. Non è stata registrata alcuna mortalità correlata al COVID-19.

Abbiamo condotto un'ulteriore sotto analisi, costringendo a somministrare il vaccino monodose dopo il test RT-PCR positivo. Questo sottoinsieme rappresentava l'81% del gruppo di studio precedentemente infettato e vaccinato. Durante l'esecuzione di questa analisi, abbiamo riscontrato una tendenza simile, sebbene non significativa, di riduzione del rischio di reinfezione, con un OR di 0,68 (IC 95%, 0,38-1,21, valore $P = 0,188$).

Discussione

Questo è il più grande studio osservazionale del mondo reale che confronta l'immunità naturale, ottenuta attraverso la precedente infezione da SARS-CoV-2, con l'immunità indotta dal vaccino mRNA BNT162b2. La nostra ampia coorte, resa possibile dal rapido lancio da parte di Israele della campagna di vaccinazione di massa, ci ha permesso di indagare il rischio di ulteriori infezioni - sia un'infezione intercorrente in individui vaccinati o una reinfezione in quelli precedentemente infetti per un periodo più lungo di quanto descritto finora.

La nostra analisi dimostra che i vaccinati naïve al SARS-CoV-2 avevano un rischio di infezione intercorrente con la variante Delta aumentato di 13,06 volte rispetto a quelli precedentemente infettati, quando si è verificato il primo evento (infezione o vaccinazione) tra gennaio e febbraio del 2021. L'aumento del rischio era significativo anche per una malattia sintomatica.

Ampliando la domanda di ricerca per esaminare l'entità del fenomeno, abbiamo lasciato che l'infezione si verificasse in qualsiasi momento tra marzo 2020 e febbraio 2021 (quando diverse varianti erano dominanti in Israele), rispetto alla vaccinazione solo a gennaio e febbraio 2021. Sebbene i risultati potrebbe suggerire un declino dell'immunità naturale contro la variante Delta, i vaccinati hanno ancora un rischio aumentato di 5,96 volte di infezione intercorrente e un rischio maggiore di 7,13 volte di malattia sintomatica rispetto a quelli precedentemente infettati. I vaccinati naïve al SARS-CoV-2 erano anche a maggior rischio di ospedalizzazione correlata al COVID-19 rispetto a quelli che erano stati precedentemente infettati.

Gli individui che sono stati precedentemente infettati da SARS-CoV-2 sembrano ottenere una protezione aggiuntiva da un vaccino a dose singola. Sebbene questo risultato corrisponda a risultati precedenti [23,24], non siamo riusciti a dimostrarne la significatività nella nostra coorte.

La protezione consentita dall'immunità naturale dimostrata da questa analisi, potrebbe essere spiegata dalla risposta immunitaria più ampia alle proteine SARS-CoV-2 rispetto a quella generata dall'attivazione immunitaria della proteina anti-spike conferita dal vaccino [25,26]. Tuttavia, poiché un correlato della protezione deve ancora essere dimostrato [1,27] incluso il ruolo delle cellule B29 e dell'immunità delle cellule T [29,30] questa rimane un'ipotesi.

Il nostro studio ha diversi limiti. In primo luogo, poiché la variante Delta era il ceppo dominante in Israele durante il periodo di esame, non è possibile accertare la ridotta protezione a lungo termine del vaccino rispetto alla protezione fornita dalla malattia precedente contro altri ceppi. In secondo luogo, la nostra analisi ha affrontato la protezione offerta esclusivamente dal vaccino BioNTech/Pfizer mRNA BNT162b2, e quindi non affronta altri vaccini o la protezione a lungo termine dopo una terza dose, la cui distribuzione è in corso in Israele. Inoltre, poiché si tratta di uno studio osservazionale del mondo reale, in cui lo screening PCR non è stato eseguito da protocollo, potremmo sottovalutare le infezioni asintomatiche, poiché questi individui spesso non vengono testati.

Infine, sebbene abbiamo controllato età, sesso e regione di residenza, i nostri risultati potrebbero essere influenzati dalle differenze tra i gruppi in termini di comportamenti sanitari (come il distanziamento sociale e l'uso di mascherine), un possibile fattore di confusione che non è stato valutato. Poiché gli individui con malattie croniche sono stati vaccinati principalmente tra dicembre e febbraio, è necessario considerare il confondimento per indicazione; tuttavia, l'aggiustamento per obesità, malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione, malattia renale cronica, malattia polmonare ostruttiva cronica, cancro e immunosoppressione ha avuto solo un piccolo impatto sulla stima dell'effetto rispetto all'OR non aggiustato. Pertanto, è improbabile una confusione residua dovuta a fattori non misurati.

Questa analisi ha dimostrato che l'immunità naturale offre una protezione più duratura e più forte contro infezioni, malattie sintomatiche e ospedalizzazione causate dalla variante Delta di SARS-CoV-2, rispetto all'immunità indotta dal vaccino a due dosi BNT162b2. In particolare, le persone che erano state precedentemente infettate da SARS-CoV-2 e avevano ricevuto una singola dose del vaccino BNT162b2 hanno ottenuto una protezione aggiuntiva contro la variante Delta. La protezione a lungo termine fornita da una terza dose, recentemente somministrata in Israele, è ancora sconosciuta.

Disponibilità dei dati

Secondo i regolamenti del Ministero della Salute israeliano, i dati a livello individuale non possono essere condivisi apertamente. Richieste specifiche per l'accesso remoto ai dati anonimi a livello di comunità devono essere indirizzate a KSM, Maccabi Healthcare Services Research and Innovation Center.

Riferimenti bibliografici

1. Krammer F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat Med* 2021 277 [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 9];27(7):1147–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01432-4>
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 10];383(27):2603–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034577>
3. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [cited 2021 Apr 20];384(15). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626250/>
4. Chodick G, Tene L, Rotem RS, et al. The Effectiveness of the Two-Dose BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clin Infect Dis* [Internet] 2021 [cited 2021 Jul 22]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab438/6276888>
5. Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol* [Internet] 2020;5(12):1598–607. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>
6. Ruopp MD, Strymish J, Dryjowicz-Burek J, Creedon K, Gupta K. Durability of SARS-CoV-2 IgG Antibody Among Residents in a Long-Term Care Community. *J Am Med Dir Assoc* [Internet] 2021;22(3):510–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515497>
7. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet* [Internet] 2021 [cited 2021 Jul 22];0(0). Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621016421/fulltext>
8. Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. *medRxiv* [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 12];2021.07.29.21261317. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.21261317v1>
9. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR- tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 12];397(10280):1204–12. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621005754/fulltext>
10. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):3–5.
11. Tomassini S, Kotecha D, Bird PW, Folwell A, Biju S, Tang JW. Setting the criteria for SARS-CoV-2 reinfection—six possible cases. *J Infect* 2020;
12. C CD. Reinfection [Internet]. 2020;(March 4, 2020). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reinfection.html>
13. Perez G, Banon T, Gazit S, et al. A 1 to 1000 SARS-CoV-2 reinfection proportion in members of a large healthcare provider in Israel: a preliminary report. *medRxiv* [Internet] 2021;2021.03.06.21253051. Available from:

<http://medrxiv.org/content/early/2021/03/08/2021.03.06.21253051.abstract>

14. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 15];384(6):533–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034545>
15. COVID-19 in Israel dashboard. 2021;
16. Decline in Vaccine Effectiveness Against Infection and Symptomatic Illness [Internet]. [cited 2021 Jul 22]. Available from: <https://www.gov.il/en/Departments/news/05072021-03>
17. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891> [Internet] 2021 [cited 2021 Jul 22];*NEJMoa2108891*. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108891>
18. Lustig Y, Zuckerman N, Nemet I, et al. Neutralising capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel. *Eurosurveillance* [Internet] 2021 [cited 2021 Jul 22];26(26):2100557. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.26.2100557>
19. Shalev V, Chodick G, Goren I, Silber H, Kokia E, Heymann AD. The use of an automated patient registry to manage and monitor cardiovascular conditions and related outcomes in a large health organization. *Int J Cardiol* [Internet] 2011 [cited 2021 Jul 5];152(3):345–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20826019/>
20. D W, G C, V S, C G, E G. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet] 2014 [cited 2021 Aug 16];64(3):501–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958503/> Chodick G, Heymann AD, Shalev V, Kookia E. The epidemiology of diabetes in a large Israeli HMO. *Eur J Epidemiol* [Internet] 2003 [cited 2021 Jul 4];18(12):1143–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14758871/>
21. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet] 2014 [cited 2021 Jul 4];311(24):2518–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24892770/>
22. Israel Center for Disease Control. Jerusalem I. Data from: Israel national cancer registry.
23. Cavanaugh AM. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination — Kentucky, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 13];70(32):1081–3. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7032e1.htm>
24. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science (80-)* [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 14];372(6549):1413–8. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/372/6549/1413>
25. Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. *Vaccines* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 15];9(2):147. Available from: <https://pmc/articles/PMC7918810/>
26. Sette A, Crotty S. Leading Edge Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 21];184:861–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
27. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody

responses and duration of immunity: a longitudinal study. *The Lancet*

Microbe [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 14];2(6):e240–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2666524721000252/fulltext>

28. Cho A, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Antibody Evolution after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *bioRxiv* [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 21];2021.07.29.454333. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.454333v1>
29. Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, et al. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *Cell Reports Med*2021;2(7).
30. Lu Z, Laing ED, Pena-Damata J, et al. Durability of SARS-CoV-2-specific T cell responses at 12-months post-infection. *bioRxiv* [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 21];2021.08.11.455984. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.455984v1>

Table e figure

Tabella 1a. Caratteristiche della popolazione dello studio, modello 1 e 2.

Caratteristiche	Modello 1 - con collegamento al momento del primo evento infettivo		Modello 2 - senza collegamento al momento del primo evento infettivo	
	Infettati precedentemente (n=16,215)	Individui vaccinati (n=16,215)	Infettati precedentemente (n=46,035)	Infettati precedentemente e vaccinati (n=46,035)
Età anni, media (DS)	36.1 (13.9)	36.1 (13.9)	36.1 (14.7)	36.1 (14.7)
Gruppo di età - n. (%)				
da 16 a 39 anni	9,889 (61.0)	9,889 (61.0)	28,157 (61.2)	28,157 (61.2)
da 40 a 59 anni	5,536 (34.1)	5,536 (34.1)	14,973 (32.5)	14,973 (32.5)
≥60 anni	790 (4.9)	790 (4.9)	2,905 (6.3)	2,905 (6.3)
Sesso - n. (%)				
Femminile	7,428 (45.8)	7,428 (45.8)	22,661 (49.2)	22,661 (49.2)
Maschile	8,787 (54.2)	8,787 (54.2)	23,374 (50.8)	23,374 (50.8)
SES, media (DS)	5.5 (1.9)	5.5 (1.9)	5.3 (1.9)	5.3 (1.9)
Comorbilità - n. (%)				
Ipertensione	1,276 (7.9)	1,569 (9.7)	4,009 (8.7)	4,301 (9.3)
CVD	551 (3.4)	647 (4.0)	1,875 (4.1)	1830 (4.0)
DM	635 (3.9)	877 (5.4)	2207 (4.8)	2300 (5.0)
Immunocompromesso	164 (1.0)	420 (2.6)	527 (1.1)	849 (1.8)
Obesità (BMI ≥30)	3,076 (19.0)	3,073 (19.0)	9,117 (19.8)	8,610 (18.7)
CKD	196 (1.2)	271 (1.7)	659 (1.4)	814 (1.8)
COPD	65 (0.4)	97 (0.6)	218 (0.5)	292 (0.6)
Cancer	324 (2.0)	636 (3.9)	1,044 (2.3)	1,364 (3.0)

SD - Deviazione standard; SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10; CVD - Malattie cardiovascolari; DM - Diabete mellito; CKD - Malattia renale cronica; COPD - Malattia polmonare ostruttiva cronica.

Tabella 1b. Caratteristiche della popolazione dello studio, modello 3.

Caratteristiche	Infettati precedentemente (n=14,029)	Infettati precedentemente e vaccinati con una dose (n=14,029)
Età anni, media (DS)	33.2 (14.0)	33.2 (14.0)
Gruppo di età - n. (%)		
da 16 a 39 anni	9543 (68.0)	9543 (68.0)
da 40 a 59 anni	3919 (27.9)	3919 (27.9)
≥60 anni	567 (4.0)	567 (4.0)
Sesso - n. (%)		
Femminile	7467 (53.2)	7467 (53.2)
Maschile	6562 (46.8)	6562 (46.8)
SES, media (DS)	4.7 (1.9)	4.7 (1.9)
Comorbidità		
Ipertensione	892 (6.4)	1004 (7.2)
CVD	437 (3.1)	386 (2.8)
DM	529 (3.8)	600 (4.3)
Immunocompromesso	127 (0.9)	145 (1.0)
Obesità (BMI ≥30)	2599 (18.5)	2772 (19.8)
CKD	137 (1.0)	162 (1.2)
COPD	30 (0.2)	53 (0.4)
Cancer	241 (1.7)	267 (1.9)

SD - Deviazione standard; SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10; CVD - Malattie cardiovascolari; DM - Diabete mellito; CKD - Malattia renale cronica; COPD - Malattia polmonare ostruttiva cronica.

Tabella 2a. OR per l'infezione da SARS-CoV-2, modello 1, precedentemente infettati vs. vaccinati

Variabile	Categoria	β	OR	95%CI	P-value
Immunità indotta					
	Infettati precedentemente	Ref			
	Vaccinati	2.57	13.06	8.08 – 21.11	<0.001
SES		0.04	1.04	0.97 – 1.11	0.251
Gruppo di età, anni					
	16-39	Ref			
	40-59	0.05	1.05	0.78 - 1.4	0.751
	≥60	0.99	2.7	1.68 – 4.34	<0.001
Sesso					
	Femminile	Ref			
	Maschile	-0.03	0.97	0.76 – 1.25	0.841
Comorbilità					
	Obesità (BMI≥30)	0.01	1.01	0.73 – 1.39	0.967
	Diabete mellito	-0.36	0.7	0.39 – 1.25	0.229
	Ipertensione	0.1	1.11	0.72 – 1.72	0.641
	Cancro	0.37	1.44	0.85 – 2.44	0.171
	CKD	0.53	1.7	0.83 – 3.46	0.146
	COPD	-0.46	0.63	0.15 – 2.66	0.529
	Immunodepressione	-0.1	0.91	0.42 – 1.97	0.803
	Malattie cardiovascolari	0.26	1.3	0.75 – 2.25	0.343

OR - Rapporto di probabilità; SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10; CVD - Malattie cardiovascolari; CKD - Malattia renale cronica; COPD - Malattia polmonare ostruttiva cronica.

Tabella 2b. OR per l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2, modello 1, precedentemente infettati vs. vaccinati

Variabile	Categoria	β	OR	95%CI	P-value
Immunità indotta					
	Infettati precedentemente	Ref			
	Vaccinati	3.3	27.02	12.7 – 57.5	<0.001
SES		0.04	1.04	0.96 – 1.12	0.312
Gruppo di età, anni					
	16-39	Ref			
	40-59	0.19	1.21	0.88 – 1.67	0.25
	≥60	1.06	2.89	1.68 – 4.99	<0.001
Sesso					
	Femminile	Ref			
	Maschile	-0.19	0.82	0.62 – 1.1	0.185
Comorbidità					
	Obesità (BMI≥30)	0.02	1.02	0.71 – 1.48	0.899
	Diabete mellito	-0.31	0.73	0.37 – 1.43	0.361
	Iipertensione	0.12	1.13	0.69 – 1.85	0.623
	Cancro	0.37	1.45	0.8 – 2.62	0.217
	CKD	0.1	1.1	0.42 – 2.87	0.846
	COPD	-0.78	0.46	0.06 – 3.41	0.445
	Immunodepressione	-0.37	0.69	0.25 – 1.89	0.468
	Malattie cardiovascolari	0.03	1.03	0.52 – 2.03	0.941

OR - Rapporto di probabilità; SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10; CVD - Malattie cardiovascolari; CKD - Malattia renale cronica; COPD - Malattia polmonare ostruttiva cronica.

Tabella 3a. OR per l'infezione da SARS-CoV-2, modello 2, precedentemente infettati vs. vaccinati

Variabile	Categoria	β	OR	95%CI	P-value
Immunità indotta					
	Infettati precedentemente	Ref			
	Vaccinati	1.78	5.96	4.85 – 7.33	<0.001
SES		0.07	1.07	1.03 – 1.11	<0.001
Gruppo di età, anni					
	16-39	Ref			
	40-59	0.06	1.06	0.9 – 1.26	0.481
	≥60	0.79	2.2	1.66 – 2.92	<0.001
Sesso					
	Female	Ref			
	Male	-0.01	0.99	0.85 – 1.14	0.842
Comorbilità					
	Obesità (BMI≥30)	0.12	1.13	0.94 – 1.36	0.202
	Diabete mellito	-0.15	0.86	0.61 – 1.22	0.4
	Ipertensione	-0.12	0.89	0.67 – 1.17	0.402
	Cancro	0.2	1.22	0.85 – 1.76	0.283
	CKD	0.3	1.35	0.85 – 2.14	0.207
	COPD	0.48	1.62	0.88 – 2.97	0.121
	Immunodepressione	-0.03	0.98	0.57 – 1.66	0.925
	Malattie cardiovascolari	0.08	1.09	0.77 – 1.53	0.638

OR - Rapporto di probabilità; SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10; CVD - Malattie cardiovascolari; CKD - Malattia renale cronica; COPD - Malattia polmonare ostruttiva cronica.

Tabella 3b. OR per l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2, modello 2, precedentemente infettati vs. vaccinati

Variabile	Categoria	β	OR	95%CI	P-value
Immunità indotta					
	Infettati precedentemente	Ref			
	Vaccinati	1.96	7.13	5.51 – 9.21	<0.001
SES		0.07	1.07	1.02 – 1.12	0.003
Gruppo di età, anni					
	16-39	Ref			
	40-59	0.09	1.1	0.9 – 1.33	0.35
	≥60	0.8	2.23	1.61 – 3.09	<0.001
Sesso					
	Female	Ref			
	Male	-0.02	0.98	0.82 – 1.16	0.785
Comorbilità					
	Obesità (BMI≥30)	0.16	1.18	0.95 – 1.46	0.133
	Diabete mellito	-0.11	0.89	0.61 – 1.32	0.571
	Ipertensione	-0.01	0.99	0.72 – 1.35	0.943
	Cancro	0.08	1.09	0.7 – 1.69	0.71
	CKD	0.13	1.14	0.65 – 1.98	0.654
	COPD	0.5	1.65	0.82 – 3.31	0.162
	Immunodepressione	0	1	0.54 – 1.85	0.999
	Malattie cardiovascolari	0	1	0.67 – 1.5	0.99

OR - Rapporto di probabilità; SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10; CVD - Malattie cardiovascolari; CKD - Malattia renale cronica; COPD - Malattia polmonare ostruttiva cronica.

Tabella 4a. OR per l'infezione da SARS-CoV-2, modello 3, precedentemente infettati vs. precedentemente infettati e vaccinati con una sola dose

Variabile	Categoria	β	OR	95%CI	P-value
Immunità indotta					
	Infettati precedentemente	Ref			
	Infettati precedentemente e vaccinati	-0.64	0.53	0.3 – 0.92	0.024
SES		0.11	1.12	0.98 – 1.28	0.096
Gruppo di età, anni					
	16-59	Ref			
	≥ 60	-0.81	0.44	0.06 – 3.22	0.422
Comorbilità					
	Immunodepressione	0.72	2.06	0.28 – 15.01	0.475

SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10

Table 4b. OR for Symptomatic SARS-CoV-2 infection, model 2, previously infected vs. previously infected and vaccinated

Variabile	Categoria	β	OR	95%CI	P-value
Immunità indotta					
	Infettati precedentemente	Ref			
	Infettati precedentemente e vaccinati	-0.43	0.65	0.34 – 1.25	0.194
SES		0.06	1.06	0.9 – 1.24	0.508
Gruppo di età, anni					
	16-59	Ref			
	≥ 60	-16.9	0	0.0 – inf	0.996
Comorbilità					
	Immunodepressione	1.15	3.14	0.43 – 23.01	0.26

SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10

Tabella S1. OR per ricoveri correlati a COVID-19, modello 1, precedentemente infettati vs. vaccinati

Variabile	Categoria	β	OR ospedalizzati	95%CI	P-value
Immunità indotta					
	Infettati precedentemente	Rif			
	Vaccinati	2.09	8.06	1.01 – 64.55	0.049
SES		0.05	1.05	0.72 – 1.53	0.81
Età ≥ 60 anni (16-39, rif)		5.08	160.9	19.91 – 1300.44	<0.001

SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10

Tabella S2. OR per ricoveri correlati a COVID-19, modello 2, precedentemente infettati vs. vaccinati

Variabile	Categoria	β	OR ospedalizzati	95%CI	P-value
Immunità indotta					
	Infettati precedentemente	Ref			
	Vaccinati	1.95	7.03	2.1 – 23.59	0.002
SES		-0.07	0.93	0.74 – 1.17	0.547
Età ≥ 60 anni (16-39, rif)		4.3	73.5	25.09 – 215.29	<0.001

SES - Stato socioeconomico su una scala da 1 (più basso) a 10

Figura 1. Momento della prima infezione in coloro che si sono reinfezzati tra giugno e agosto 2021, modello 2.

