medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415; this version posted August 25, 2021. The copyright holder for this preprint(which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.

Confronto tra immunità naturale e immunità indotta da vaccino a SARS-COV-2: reinfezioni versus infezioni post vaccinale

Sivan Gazit, MD ma[1,2*]; Roei Shlezinger, BA[1]; Galit Perez, MN ma[2]; Roni Lotan, PhD[2]; Asaf Peretz, MD[1,3]; Amir ben-Tov, MD[1,4]; Dani Cohen, PhD[4]; Khitam Muhsen, PhD[4]; Gabriel Chodick, PhD MHA[2,4]; Tal Patalon, MD[1,2]

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Finanziamento: Nessun finanziamento esterno

Autore corrispondente: Sivan Gazit, gazit_s@mac.org.il, 27 HaMared Street, Tel Aviv, 68125, Israele

Background:

Sono cominciate ad emergere segnalazioni riguardo la perdita dell'immunità indotta da vaccino contro la COVID-19. In tutto ciò, l'equivalente protezione a lungo termine conferita da una precedente infezione da SARS-COV-2 rimane poco chiara.

Metodi:

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo confrontando tre gruppi: (1) individui mai entrati in contatto con SARS-COV-2 che hanno ricevuto due dosi di vaccino BiONTech/Pfizer mRNA BNT162b2, (2) individui precedentemente infetti

assis associazione di studi e informazione sulla salute

che non sono mai stati vaccinati, e (3) individui precedentemente infetti e vaccinati a dose singola.

Sono stati applicati tre modelli di regressione logistica multivariata. In tutti i modelli abbiamo valutato quattro parametri:

infezione da SARS-COV-2, malattia sintomatica, ospedalizzazione correlata a COVID-19 e morte. Il periodo di follow-up è stato dal 1 giugno al 14 agosto 2021, quando la variante Delta era dominante in Israele.

Risultati:

I vaccinati mai infettati con SARS-COV-2 avevano un rischio aumentato di 13,06 volte (IC al 95%, da 8,08 a 21,11) per un'infezione post vaccinale con la variante Delta rispetto a quelli precedentemente infettati, quando il primo evento (infezione o vaccinazione) si è verificato nei mesi di gennaio e febbraio 2021. Anche per la malattia sintomatica si è registrato un aumento del rischio significativo (P<0,001). Considerando infezioni avvenute in qualsiasi momento prima della vaccinazione (da marzo 2020 a febbraio 2021), è stato dimostrato un calo dell'immunità naturale, anche se i vaccinati mai infettati da SARS-COV-2 avevano un tasso di 5,96 volte maggiore (IC al 95%, da 4,85 a 7,33) di rischio di infezione post vaccinale e di 7,13 volte (95% ci, da 5,51 a 9,21) di malattia sintomatica. Anche per i rischio di ospedalizzazioni correlate a COVID-19 per i vaccinati mai infettati da SARS-COV-2 era maggiore rispetto a coloro che erano stati precedentemente infettati.

Conclusioni:

Questo studio ha dimostrato che l'immunità naturale conferisce una protezione più duratura e più forte contro le infezioni, le malattie sintomatiche e l'ospedalizzazione causate dalla variante Delta della SARS-COV-2, rispetto all'immunità indotta dal vaccino con due dosi di BNT162b2. Gli individui che erano stati sia precedentemente

assis
associazione di studi e informazione sulla salute

infettati con SARS-COV-2 che hanno ricevuto una singola dose del vaccino hanno ottenuto una protezione aggiuntiva contro la variante Delta.

Introduzione

Il pesante tributo che l'infezione da SARS-COV-2 sta chiedendo alla salute globale e alle risorse sanitarie ha creato un'urgente necessità di stimare, al fine di mettere in campo politiche sanitarie come i lockdown e di valutare la possibilità di immunità di gregge, quanta parte della popolazione sia protetta contro COVID-19 in un dato momento.

Ad oggi, non esiste ancora una nesso di protezione a lungo termine basato sulle evidenze[1]. Questa mancanza di nesso di protezione ha portato a diversi approcci in termini di allocazione delle risorse vaccinali, ossia la valutazione della necessità di somministrare il vaccino nei pazienti guariti, della necessità di iniezioni di richiamo in soggetti precedentemente vaccinati o della necessità di vaccinare popolazioni a basso rischio, potenzialmente esposte.

L'efficacia a breve termine di un regime a due dosi del vaccino a mRNA per la COVID-19 BNT162b2 BioNTech/Pfizer è stata dimostrata negli studi clinici[2] e in contesti osservazionali[3,4]. Tuttavia, l'efficacia a lungo termine nei confronti di diverse varianti è ancora sconosciuta, anche se le segnalazioni di una perdita dell'immunità stanno cominciando ad affiorare, non solo in termini di dinamica anticorpale nel tempo[5–7], ma anche in contesti reali[8]. Oltre alla questione della durata della protezione fornita dal vaccino, rimane poco chiara anche la misura e la durata in cui la precedente infezione da SARS-COV-2 offre protezione contro infezioni ripetute. A parte la scarsità di studi che esaminano la protezione a lungo termine contro la reinfezione[9], è difficile dare definizione precisa di reinfezione in contrasto con una diffusione virale prolungata[10].

Sebbene esistano casi chiari, vale a dire due eventi clinici separati con due distinti virus

associazione di studi e informazione sulla salute

sequenziati, affidarsi esclusivamente a questi casi si tradurrà probabilmente in una sottovalutazione 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) si riferiscono a due risultati positivi del test di reazione a catena della polimerasi (PCR) per il SARS-COV-2 ad almeno 90 giorni di distanza.[12] Utilizzando criteri simili, gli studi basati sulla popolazione hanno dimostrato l'immunità naturale[13,14] senza segnali di perdita di essa per almeno 7 mesi, sebbene la protezione fosse inferiore per i soggetti di età pari o superiore a 65 anni[9].

La variante Delta (B.1.617.2), inizialmente identificata in India e oggi prevalente a livello globale, è stato il ceppo dominante in Israele dal giugno 2021. La recente ondata di casi in Israele[15], uno dei primi paesi ad intraprendere una campagna di vaccinazione a livello nazionale (soprattutto con il vaccino BiONTech/Pfizer BNT162b2), ha sollevato preoccupazioni circa l'efficacia del vaccino contro la variante Delta stessa, comprese relazioni ufficiali di riduzione della protezione[16]. Contemporaneamente, gli studi hanno dimostrato solo lievi differenze nell'efficacia a breve termine[17] del vaccino contro la variante Delta, così come una sostanziale risposta anticorpale[18]. A parte la variante, la nuova ondata è stata spiegata anche dalla correlazione trovata tra il tempo decorso dalla vaccinazione ed il tasso di infezione *post vaccinale* , in quanto coloro che erano vaccinati da più tempo hanno dimostrato di essere significativamente più a rischio rispetto ai vaccinati recentemente[8]. Ora, quando è trascorso un periodo di tempo sufficiente sia dall'inizio della pandemia che dall'introduzione del vaccino, possiamo esaminare la protezione a lungo termine dell'immunità naturale confrontata con l'immunità indotta dal vaccino.

A questo scopo, abbiamo confrontato i tassi di incidenza delle infezioni *post vaccinali* con i tassi di incidenza della reinfezione, sfruttando il database computerizzato centralizzato di Maccabi Healthcare Services (MHS), la seconda più grande organizzazione sanitaria d'Israele.

associazione di studi e informazione sulla salute

Metodi

Progetto e popolazione dello studio

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

Origini dei dati

Le cartelle cliniche elettroniche anonime (EMR) sono state recuperate dal database informatizzato centralizzato di MHS per il periodo di studio compreso tra il 1 marzo 2020 e il 14 agosto 2021.

MHS è il secondo più grande fondo sanitario in Israele, che conta 2,5 milioni di membri, con mandato statale, senza scopo di lucro e copre il 26% della popolazione e fornendo un campione rappresentativo della popolazione israeliana. L'adesione a uno dei quattro fondi sanitari nazionali è obbligatoria, tutti i cittadini devono scegliere liberamente uno dei quattro fondi ai quali la legge vieta di negare l'adesione a qualsiasi residente. MHS ha mantenuto una banca dati centralizzata di EMR per tre decenni, con meno dell'1% di disimpegno tra i suoi membri, consentendo un follow-up medico longitudinale completo. Il set di dati centralizzato include dati demografici estesi, esami clinici, diagnosi e procedure ambulatoriali e ospedaliere, farmaci prescritti,

assis associazione di studi e informazione sulla salute

immagini ottenute e dati di laboratorio completi e distribuiti da un singolo laboratorio centrale.

Estrazione dei dati e definizione delle variabili dello studio

Dati relativi a COVID-19

Sono state acquisite anche informazioni correlate a COVID-19, comprese le date della prima e della seconda dose del vaccino e i risultati di qualsiasi test PCR per SARS-COV-2, dato che tutti questi test sono registrati a livello centrale. Sono stati recuperati anche le registrazioni delle ospedalizzazioni correlate a COVID-19 ed è stata esaminata la mortalità correlata a COVID-19. Inoltre, sono state estratte dagli EMR, dove sono state registrate dal medico di base o da un infermiere certificato che ha condotto visite di persona o telefoniche con ciascun individuo infetto, le informazioni sui sintomi correlati a COVID-19.

Variabile di esposizione: Gruppi di studio

La popolazione di studio ammissibile è stata suddivisa in tre gruppi: (1) gli individui completamente vaccinati e mai infettati da SARS-cov-2, vale a dire i membri MHS che hanno ricevuto due dosi del vaccino BiONTech/Pfizer mRNA BNT162b2 entro il 28 febbraio 2021, non hanno ricevuto la terza dose entro la fine del periodo di studio e non sono risultati positivi a test PCR entro il 1° giugno 2021; (2) individui precedentemente infettati non vaccinati, vale a dire i membri della MHS che avevano ottenuto un test PCR positivo per SARS-COV-2 registrato entro il 28 febbraio 2021 e che non erano stati vaccinati entro la fine del periodo di studio; (3) individui precedentemente infettati e vaccinati, compresi quelli che avevano un test positivo per SARS-COV-2 entro il 28 febbraio 2021 e che avevano ricevuto una dose del vaccino entro il 25 maggio 2021, almeno 7 giorni prima del periodo di studio. Il gruppo

assis associazione di studi e informazione sulla salute

completamente vaccinato è stato il gruppo di confronto (di riferimento) nel nostro studio. I gruppi 2 e 3 sono stati abbinati al gruppo 1 di confronto in rapporto 1:1 in base ad età, sesso e stato socioeconomico residenziale.

Variabili dipendenti

Abbiamo valutato quattro esiti correlati alla SARS-COV-2, o secondi eventi: a) documentata infezione da SARS-COV-2 confermata con RT-PCR , b) COVID-19, c) ospedalizzazione correlata a COVID-19 e d) morte correlata 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 tempo in cui la variante Delta è divenuta dominante in Israele.

Covariate

I dati a livello individuale della popolazione oggetto di studio comprendevano i dati demografici dei pazienti, vale a dire età, sesso, stato socioeconomico (SES) e un'area geografica codificata (GSA, assegnata dall'Ufficio nazionale di statistica di Israele, 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 reddito delle famiglie, livello educativo, numerosità delle famiglie e possesso di automobili. Sono stati raccolti dati anche sull'ultimo indice di massa corporea (BMI) documentato e informazioni sulle malattie croniche provenienti dai registri automatizzati di MHS, tra cui le malattie cardiovascolari[19], l'ipertensione[20], il diabete[21], la malattia renale cronica[22], la malattia polmonare ostruttiva cronica, condizioni di immunocompromissione e tumore dal National Cancer Registry[23].

associazione di studi e informazione sulla salute

Analisi statistica

Sono stati applicati due modelli di regressione logistica multivariata che hanno valutato i quattro summenzionati parametri correlati a SARS-COV-2 come variabili dipendenti, mentre i gruppi di studio erano le principali variabili indipendenti.

Modello 1– pazienti precedentemente infettati vs. soggetti vaccinati, con corrispondenza per tempistica del primo evento

Nel modello 1, abbiamo esaminato l'immunità naturale e l'immunità indotta dal vaccino confrontando la probabilità di esiti correlati alla SARS-cov-2 tra individui precedentemente infettati che non sono mai stati vaccinati e soggetti completamente vaccinati e mai entrati in contatto con SARS-cov-2. Questi gruppi sono stati abbinati in un rapporto 1:1 per età, sesso, GSA e tempo 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 con SARS-COV-2 (risultato positivo del test RT-PCR), entrambi verificatisi tra il 1° gennaio 2021 e il 28 febbraio 2021. In tal modo, abbiamo eguagliato il tempo di "attivazione immunitaria" di entrambi i gruppi, esaminando la protezione a lungo termine conferita quando la vaccinazione o l'infezione si sono verificate nello stesso periodo di tempo. L'intervallo di tre mesi tra il primo evento e il secondo evento è stato implementato allo scopo di catturare le reinfezioni (in contrasto con lo spargimento virale prolungato) seguendo le linee guida di 90 giorni della CDC.

Modello 2

Nel modello 2, abbiamo confrontato i vaccinati mai infettati SARS-COV-2 con individui precedentemente infettati non vaccinati, pur *non* avendo voluto intenzionalmente corrispondere al tempo del primo evento (ovvero, vaccinazione o infezione), al fine di confrontare l'immunità indotta dal vaccino con l'immunità naturale, indipendentemente dal tempo di infezione. Pertanto, la corrispondenza è stata fatta in rapporto 1:1 basato solo su età, sesso e GSA. Analogamente al modello

assis associazione di studi e informazione sulla salute

1, entrambi gli eventi (vaccinazione o infezione) dovevano verificarsi entro il 28febbraio, per consentire l'intervallo di 90 giorni. I quattro indicatori dello studio SARS-COV-2 sono stati gli stessi per questo modello, valutati durante lo stesso periodo di follow-up.

Modello 3

Il modello 3 ha esaminato i soggetti precedentemente infettati rispetto ai soggetti precedentemente infettati e vaccinati, utilizzando la "immunità naturale" come gruppo di riferimento. Abbiamo abbinato i gruppi in un rapporto 1:1 in base all'età, al sesso e alla GSA. Gli indicatori della SARS-COV-2 sono stati gli stessi, valutati durante lo stesso periodo di follow-up.

In tutti e tre i modelli, abbiamo valutato l'immunità naturale contro l'immunità indotta da vaccino per ciascun indicatore correlato alla SARS-COV-2, applicando una regressione logistica per calcolare il rapporto di probabilità (OR) tra i due gruppi in ciascun modello, con intervalli di confidenza associati del 95% (CI). I risultati sono stati quindi corretti per le comorbidità sottostanti, tra cui obesità, malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione, malattie renali croniche, 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 dal MHS (Maccabi Healthcare Services) Institutional Review Board (IRB). A causa della progettazione retrospettiva dello studio, l'IRB ha rinunciato al consenso informato e tutti i dettagli identificativi dei partecipanti sono stati rimossi prima dell'analisi computazionale.

assis associazione di studi e informazione sulla salute

Dichiarazione di disponibilità dei dati

Secondo le norme del Ministero della Sanità di Israele, i dati a livello individuale non possono essere condivisi apertamente. Le richieste specifiche di accesso remoto a dati di comunità anonimi devono essere indirizzate a KSM, Maccabi Healthcare Services Research and Innovation Center.

Disponibilità del codice

Le richieste specifiche di accesso remoto al codice utilizzato per l'analisi dei dati devono essere indirizzate a KSM, Maccabi Healthcare Services Research and Innovation Center.

Risultati

Complessivamente, 673.676 membri di MHS di età uguale o superiore a 16 anni erano idonei per il gruppo di studio di soggetti completamente vaccinati e mai infettati con SARS-co-2; 62.883 erano idonei per il gruppo di studio di soggetti precedentemente infettati non vaccinati e 42.099 individui erano idonei per il gruppo di soggetti precedentemente infettati e vaccinati con monodose.

Modello 1 – pazienti precedentemente infetti vs. Soggetti vaccinati, con corrispondenza per l'ora del primo evento

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

Durante il periodo di follow-up sono stati registrati 257 casi di infezione da SARS-COV-2, di cui 238 nel gruppo vaccinato (infezioni *post vaccinali*) e 19 nel gruppo precedentemente infettato (reinfezioni). Dopo l'aggiustamento per le comorbidità, abbiamo riscontrato un aumento statisticamente significativo del rischio di infezione

assis associazione di studi e informazione sulla salute

post vaccinale di 13,06 volte (IC al 95%, da 8,08 a 21,11) rispetto alla reinfezione (*P*<0.001). A parte per età ≥60 anni, non vi è stata alcuna evidenza statistica che una qualsiasi delle comorbidità valutate abbia influenzato significativamente il rischio di infezione durante il periodo di follow-up (Tabella 2a). Per quanto riguarda le infezioni sintomatiche da 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 di 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 di gusto o olfatto, mialgia, debolezza, cefalea e mal di gola. Dopo aver corretto per le comorbidità, abbiamo riscontrato un rischio di 27,02 volte (IC al 95%, da 12,7 a 57,5) per l'infezione sintomatica *post vaccinale* rispetto alla reinfezione sintomatica (*P*<0.001) (Tabella 2b). Nessuna delle covariate è stata significativa, ad eccezione dell'età ≥60 anni.

Sono stati registrati nove casi di ospedalizzazioni correlate a COVID-19, 8 dei quali erano nel gruppo vaccinato e 1 nel gruppo precedentemente infettato (Tabella S1). Non sono stati registrati decessi correlati a COVID-19 nelle nostre coorti.

Modello 2 – pazienti precedentemente infetti vs. soggetti vaccinati, senza corrispondenza per l'ora del primo evento

Nel modello 2, abbiamo abbinato 46.035 persone in ciascuno dei gruppi (precedentemente infettati contro vaccinati). Le caratteristiche basali dei gruppi sono riportate nella Tabella la. La Figura 1 mostra la distribuzione tempistica della prima infezione in individui reinfettati.

Confrontando i soggetti vaccinati con quelli precedentemente infettati in qualsiasi momento (compreso nel 2020), abbiamo riscontrato che durante tutto il periodo di follow-up sono stati registrati 748 casi di infezione da SARS-COV-2, 640 dei quali nel gruppo vaccinato (infezioni *post vaccinali*) e 108 nel gruppo precedentemente infettato (reinfezioni).

associazione di studi e informazione sulla salute

Dopo l'aggiustamento per le comorbidità, è stato osservato un aumento del rischio di 5.96 volte (IC al 95%, da 4.85 a 7.33) per l'infezione *post vaccinale* rispetto alla reinfezione (P<0.001) (Tabella 3a). Oltre al livello di SES e all'età ≥60 anni, che è rimasta significativa anche in questo modello, non vi era alcuna evidenza statistica che alcuna delle comorbidità influenzasse significativamente il rischio di infezione. Complessivamente, sono stati registrati 552 casi sintomatici di SARS-cov-2, 484 nel gruppo vaccinato e 68 nel gruppo precedentemente infettato. Vi è stato un aumento del rischio di infezione sintomatica *post vaccinale* di 7.13 volte (IC al 95%, da 5,51 a 9,21) rispetto alla reinfezione sintomatica (Tabella 3b). Le ospedalizzazioni correlate a COVID-19 si sono verificate rispettivamente in 4 e in 21 casi dei gruppi di reinfezione e di infezione *post vaccinale* . Gli individui vaccinati hanno avuto un aumento del rischio di 6,7 volte (95% ci, da 1,99 a 22,56) di essere ricoverati rispetto agli individui guariti. L'età di 60 anni o più presenta una rischio significativamente aumentato di ospedalizzazioni correlate a COVID-19 (Tabella S2). Non sono stati registrati decessi correlati a COVID-19.

Modello 3 - individui precedentemente infetti vs. soggetti vaccinati e precedentemente infetti

Nel modello 3, abbiamo abbinato 14.029 persone. Le caratteristiche basali dei gruppi sono riportate nella Tabella 1b. Esaminando prima i soggetti precedentemente infettati rispetto a quelli infettati e che avevano anche ricevuto una singola dose di vaccino, abbiamo scoperto che quest'ultimo gruppo aveva un rischio significativo di reinfezione inferiore di 0,53 volte (IC al 95%, 0,3-0,92) (Tabella 4a), dal momento che in 20 avevano avuto un test RT-PCR positivo, rispetto ai 37 del gruppo precedentemente infettato e non vaccinato. La malattia sintomatica era presente in 16 tra i vaccinati monodose e in 23 delle loro controparti non vaccinate. Un'ospedalizzazione correlata a COVID-19 si è verificata nel gruppo non vaccinato precedentemente infettato. Non è stato registrato alcun decesso correlato a COVID-19.

associazione di studi e informazione sulla salute

Abbiamo condotto un'ulteriore sottoanalisi, forzando la somministrazione di una singola dose di vaccino *dopo* il test positivo RT-PCR. Questo sottogruppo rappresentava l'81% del gruppo di studio precedentemente infettato e vaccinato. Durante l'esecuzione di questa analisi, abbiamo riscontrato una tendenza simile, ma non significativa, di riduzione del rischio di reinfezione, con un OR di 0,68 (IC al 95%, da 0,38 a 1,21, valore P=0,188).

Discussione

Questo è il più grande studio osservazionale sul mondo reale che mette a confronto l'immunità naturale, ottenuta attraverso la precedente infezione da SARS-COV-2, con l'immunità indotta da vaccino, fornita dal vaccino mRNA di BNT162b2. La nostra grande coorte, resa possibile dal rapido lancio da parte di Israele della campagna di vaccinazione di massa, ci ha permesso di indagare sul rischio di un'infezione aggiuntiva – un'infezione *post vaccinale* negli individui vaccinati o una reinfezione in quelli precedentemente infetti – per un periodo più lungo di quanto finora descritto.

La nostra analisi dimostra che i vaccinati mai infettati da SARS-COV-2 avevano un rischio di 13,06 volte maggiore di infezione *post vaccinale* con la variante Delta rispetto a quelli precedentemente infettati, quando il primo evento (infezione o vaccinazione) si è verificato nel gennaio e febbraio del 2021. L'aumento del rischio è stato significativo anche per una malattia sintomatica.

Ampliando la ricerca per esaminare la portata del fenomeno, abbiamo valutato infezioni che si verificassero in qualsiasi momento tra marzo 2020 e febbraio 2021 (quando varianti diverse erano dominanti in Israele), rispetto alla vaccinazione solo in gennaio e febbraio 2021. Anche se i risultati potrebbero suggerire un calo dell'immunità naturale contro la variante Delta, coloro che erano stati vaccinati mostrano ancora un rischio aumentato di 5,96 volte di infezione *post vaccinale* ed un rischio aumentato di 7,13 volte di malattia sintomatica rispetto a quelli

assis associazione di studi e informazione sulla salute

precedentemente infettati. I vaccinati mai infettati con SARS-cov-2 erano a maggior rischio anche di ospedalizzazione correlata a COVID-19 rispetto a quelli precedentemente infettati.

Gli individui precedentemente infettati con SARS-COV-2 sembrano ottenere una protezione aggiuntiva da una successiva inoculazione di una monodose del vaccino. Anche se questi risultati sono in accordo con precedenti pubblicazioni[24,25], non abbiamo potuto dimostrarne la significatività nella nostra coorte.

La vantaggiosa protezione offerta dall'immunità naturale che questa analisi dimostra potrebbe essere spiegata dalla risposta immunitaria più estesa alle proteine di SARS-COV-2 rispetto a quella generata dall'attivazione immunitaria della proteina anti-Spike conferita dal vaccino[26,27]. Tuttavia, poiché una correlazione di protezione deve ancora essere dimostrata[1,28], compreso il ruolo immunitario della cellula B[29] e della cellula T[30,31], questa rimane un'ipotesi.

Il nostro studio ha diverse limitazioni. In primo luogo, poiché la variante Delta era il ceppo dominante in Israele durante il periodo di indagine, la riduzione della protezione a lungo termine da vaccino rispetto a quella fornita dalla precedente infezione non può essere accertata contro altri ceppi. In secondo luogo, la nostra analisi si è rivolta alla protezione offerta esclusivamente dal vaccino BiONTEC/Pfizer mRNA BNT162b2, e quindi non si occupa di altri vaccini o di protezione a lungo termine dopo una terza dose, come sta avvenendo in Israele. Inoltre, poiché si tratta di uno studio osservazionale nel mondo reale, in cui lo screening della PCR non è stato eseguito per protocollo, potremmo sottovalutare le infezioni asintomatiche, poiché questi individui spesso non vengono testati.

Infine, anche se abbiamo controllato per età, sesso e regione di residenza, i nostri risultati potrebbero essere influenzati da differenze tra i gruppi in termini di

associazione di studi e informazione sulla salute

comportamenti di salute (come la distanza sociale e l'uso della mascherina), un possibile fattore confondente che non è stato valutato. Poiché i soggetti affetti da malattia cronica sono stati vaccinati principalmente tra dicembre e febbraio, è necessario considerare la possibilità di un bias per indicazione; tuttavia, l'aggiustamento per obesità, malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione, malattia renale cronica, malattia polmonare ostruttiva cronica, cancro e immunosoppressione hanno avuto solo un piccolo impatto sulla stima dell'effetto rispetto al rapporto di probabilità non corretto. Pertanto, la presenza di fattori confondenti residui da parte di fattori non misurati è improbabile.

Questa analisi ha dimostrato che l'immunità naturale, rispetto all'immunità indotta da vaccino a due dosi BNT162b2, offre una protezione più duratura e più forte contro l'infezione, contro la malattia sintomatica e l'ospedalizzazione a causa della variante Delta del SARS-COV-2. In particolare, gli individui che erano stati precedentemente infettati da SARS-COV-2 e che 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.

Riferimenti

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

associazione di studi e informazione sulla salute

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

assis
associazione di studi e informazione sulla salute

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

associazione di studi e informazione sulla salute

[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/101056/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/

associazione di studi e informazione sulla salute

21. 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/

22. 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/

23. Israel Center for Disease Control. Jerusalem I. Data from: Israel national cancer registry.

24. 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

25. 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

26. 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: /pmc/articles/PMC7918810/

27. 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

28. 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

associazione di studi e informazione sulla salute

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

29. 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

30. 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).

31. 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 2021Aug 21];2021.08.11.455984. Available from: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.455984v1

Tabelle e figure

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

	Modello 1 – con corrispondenza del tempo del primo evento		**Modello 2 – senza corrispondenza del tempo del primo evento**	
Caratteristiche	Precedentemente infette (n=16,215)	Individui vaccinati (n=16,215)	Precedentemente infette (n=46,035)	Precedentemente infette *e* vaccinate (n =46,035)
Anni di età, media (DS)	36.1 (13.9)	36.1 (13.9)	36.1 (14.7)	36.1 (14.7)
Fascia d'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 – no. (%)				
Femmina	7,428 (45.8)	7,428 (45.8)	22,661 (49.2)	22,661 (49.2)
Maschio	8,787 (54.2)	8,787 (54.2)	23,374 (50.8)	23,374 (50.8)
SES, media (SD)	5.5 (1.9)	5.5 (1.9)	5.3 (1.9)	5.3 (1.9)
Comorbidità – no (%)				
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)
MRC	196 (1.2)	271 (1.7)	659 (1.4)	814 (1.8)

BPCO	65 (0.4)	97 (0.6)	218 (0.5)	292 (0.6)
Cancro	324 (2.0)	636 (3.9)	1,044 (2.3)	1,364 (3.0)

SD – deviazione standard; SES – stato socioeconomico su scala da 1 (minimo) a 10; CVD – malattie cardiovascolari; DM – diabete mellito; CKD – malattia renale cronica; COPD – malattia polmonare ostruttiva cronica.

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

Caratteristiche	Precedentemente infettati (n=14,029)	Precedentemente infettati e vaccinati in dose singola (n=14,029)
Anni di età, media (DS)	33.2 (14.0)	33.2 (14.0)
Fascia d'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 – no. (%)		
Femmina	7467 (53.2)	7467 (53.2)
Maschio	6562 (46.8)	6562 (46.8)
SES, media (SD)	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)
MRC	137 (1.0)	162 (1.2)
BPCO	30 (0.2)	53 (0.4)
Cancro	241 (1.7)	267 (1.9)

SD – deviazione standard; SES – stato socioeconomico su scala da 1 (minimo) 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 contro vaccinati

Variabile	Categoria	ß	OR	95%CI	Valore P.
Immunità Indotta					
	Precedentemente infettati	Rif			
	Vaccinati	2.57	13.06	8.08 – 21.11	<0.001
SES		0.04	1.04	0.97 – 1.11	0.251
Fascia d'età, anni					
	16-39	Rif			
	40-59	0.05	1.05	0.78 - 1.4	0.751
	≥60	0.99	2.7	1.68 – 4.34	<0.001
Sesso					
	Femmina	Rif			
	Maschio	-0,03	0.97	0.76 – 1.25	0.841

Comorbidità					
	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
	MRC	0.53	1.7	0.83 – 3.46	0.146
	BPCO	-0,46	0.63	0.15 – 2.66	0.529
	Immunosoppressione	-0,1	0.91	0.42 – 1.97	0.803
	malattie cardiovascolari	0.26	1.3	0.75 – 2.25	0.343

OR – Odds ratio; SES – stato socioeconomico su scala da 1 (minimo) a 10; CVD – malattie cardiovascolari; CKD – malattia renale cronica; COPD – malattia polmonare ostruttiva cronica.

Tabella 2b. OR per l'infezione sintomatica SARS-COV-2, modello 1, precedentemente infettati vs. Vaccinati

Variabile	Categoria	ß	OR	95%CI	Valore P.
Immunità Indotta					
	Precedentemente infettati	Rif			
	Vaccinati	3.3	27.02	12.7 – 57.5	<0.001
SES		0.04	1.04	0.96 – 1.12	0.312
Fascia d'età, anno					
	16-39	Rif			
	40-59	0.19	1.21	0.88 – 1.67	0.25
	≥60	1.06	2.89	1.68 – 4.99	<0.001
Sesso					
	Femmina	Rif			
	Maschio	-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
	Ipertensione	0.12	1.13	0.69 – 1.85	0.623
	Cancro	0.37	1.45	0.8 – 2.62	0.217
	MRC	0.1	1.1	0.42 – 2.87	0.846
	BPCO	-0,78	0.46	0.06 – 3.41	0.445
	Immunosoppressione	-0,37	0.69	0.25 – 1.89	0.468
	Cardiovascolare malattie	0.03	1.03	0.52 – 2.03	0.941

OR – Odds ratio; SES – stato socioeconomico su scala da 1 (minimo) 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 contro vaccinati

Variabile	Categoria	ß	OR	95%CI	Valore P.
Immunità Indotta					
	Precedentemente infettati	Rif			

	Vaccinati	1.78	5.96	4.85 – 7.33	<0.001
SES		0.07	1.07	1.03 – 1.11	<0.001
Fascia d'età, anni					
	16-39	Rif			
	40-59	0.06	1.06	0.9 – 1.26	0.481
	≥60	0.79	2.2	1.66 – 2.92	<0.001
Sesso					
	Femmina	Rif			
	Maschio	-0,01	0.99	0.85 - 1.14	0.842
Comorbidità					
	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
	MRC	0.3	1.35	0.85 – 2.14	0.207
	BPCO	0.48	1.62	0.88 – 2.97	0.121
	Immunosoppressione	-0,03	0.98	0.57 – 1.66	0.925
	Cardiovascolare malattie	0.08	1.09	0.77 – 1.53	0.638

OR – Odds ratio; SES – stato socioeconomico su scala da 1 (minimo) a 10; CVD – malattie cardiovascolari; CKD – malattia renale cronica; COPD – malattia polmonare ostruttiva cronica.

Tabella 3b. OR per l'infezione sintomatica SARS-COV-2, modello 2, precedentemente infettati vs. Vaccinati

Variabile	Categoria	ß	OR	95%CI	Valore P.
Indotta Immunità					
	Precedentemente infettati	Rif			
	Vaccinati	1.96	7.13	5.51 – 9.21	<0.001
SES		0.07	1.07	1.02 – 1.12	0.003
Fascia d'età, anni					
	16-39	Rif			
	40-59	0.09	1.1	0.9 – 1.33	0.35
	≥60	0.8	2.23	1.61 – 3.09	<0.001
Sesso					
	Femmina	Rif			
	Maschio	-0,02	0.98	0.82 – 1.16	0.785
Comorbidità					
	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
	MRC	0.13	1.14	0.65 – 1.98	0.654
	BPCO	0.5	1.65	0.82 – 3.31	0.162
	Immunosoppressione	0	1	0.54 – 1.85	0.999
	Cardiovascolare malattie	0	1	0.67 – 1.5	0.99

OR – Odds ratio; SES – stato socioeconomico su scala da 1 (minimo) 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 a dose singola

Variabile	Categoria	ß	OR	95%CI	Valore P.
Immunità Indotta					
	Precedentemente infettati	Rif			
	Precedentemente infettati e vaccinati	-0,64	0.53	0.3 – 0.92	0.024
SES		0.11	1.12	0.98 – 1.28	0.096
Fascia d'età, anno					
	16-59	Rif			
	≥60	-0,81	0.44	0.06 – 3.22	0.422
Comorbidità					
	Immunosoppressione	0.72	2.06	0.28 – 15.01	0.475

SES – situazione socioeconomica su una scala da 1 (più bassa) a 10

Tabella 4b. OR per l'infezione sintomatica da SARS-COV-2, modello 2, precedentemente infettati vs. Precedentemente infettati e vaccinati

Variabile	Categoria	ß	OR	95%CI	Valore P.
IndottaImmunità					
	Precedentemente infettati	Rif			
	Precedentemente infettati e vaccinati	-0,43	0.65	0.34 – 1.25	0.194
SES		0.06	1.06	0.9 – 1.24	0.508
Fascia d'età, anno					
	16-59	Rif			
	≥60	-16.9	0	0.0 – inf	0.996
Comorbidità					
	Immunosoppressione	1.15	3.14	0.43 – 23.01	0.26

OR – Odds ratio; SES – status socioeconomico su una scala da 1 (il più basso) a 10.

Tabella S1. OR per le ospedalizzazioni correlate a COVID-19, modello 1, precedentemente infettati vs. Vaccinati

Variabile	Categoria	ß	OR ospedalizzato	95%CI	*Valore P.*
Immunità indotta					
	In precedenza infettati	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

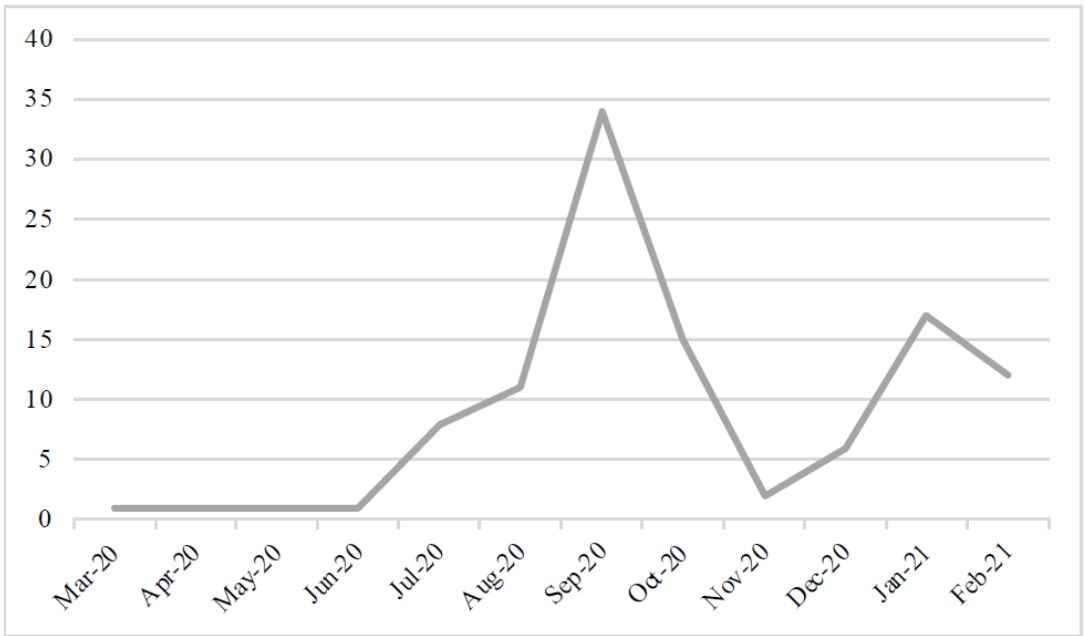
OR – Odds ratio; SES – status socioeconomico su una scala da 1 (il più basso) a 10

Tabella S2. O per le ospedalizzazioni correlate a COVID-19, modello 2, precedentemente infettati vs. Vaccinati

Variabile	Categoria	ß	OR ospedalizzato	95%CI	*Valore P.*
Immunità indotta					
	In precedenza infettati	Rif			
	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

OR – Odds ratio; SES – status socioeconomico su una scala da 1 (il più basso) a 10

Figura 1. Tempo della prima infezione in quelli reinfettati tra giugno e agosto 2021, modello 2.



associazione di studi e informazione sulla salute