



Microbiologia clinica e infezione

Disponibile online dal 7 luglio 2021

In stampa, bozza corretta

Articolo originale

Innovazione del vaccino BNT162b2: caratteristiche cliniche di 152 pazienti COVID-19 ospedalizzati completamente vaccinati in Israele

Tal Brosh-Nissimov^{1, 2}, Efrat Orenbuch-Harroch^{3, 4}, Michal Chowers^{5, 6}, Meital Elbaz^{6, 7}, Lior Nesher^{2, 8}, Michal Stein^{9, 10}, Yasmin Maor^{6, 11}, Regev Cohen^{10, 12}, Ketam Hussein^{10, 13}, Miriam Weinberger^{6, 14}, Oren Zimhony^{4, 15}, Bibiana Chazan^{10, 16}, Ronza Najjar^{10, 17}, Hiba Zayyad^{18, 19}, Galia Rahav^{6, 20}, Yonit Wiener-Well^{4, 21}

Mostra di più



Contorno



Condividere



Citare

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036>

Ottieni diritti e contenuti

Astratto

obiettivi

I vaccini per la malattia del coronavirus mRNA 2019 (COVID-19) hanno dimostrato un'elevata efficacia nella prevenzione di COVID-19 sintomatico, ospedalizzazione, malattie gravi e morte. Tuttavia, una minoranza di individui vaccinati potrebbe infettarsi e sperimentare una significativa morbilità. Le caratteristiche delle infezioni vaccinali non sono state studiate. Abbiamo cercato di ritrarre la popolazione di pazienti israeliani, che sono stati ricoverati in ospedale con COVID-19 nonostante la vaccinazione completa.

metodi

Uno studio di coorte multicentrico retrospettivo su 17 ospedali ha incluso pazienti completamente vaccinati con il vaccino BNT162b2 di Pfizer/BioNTech che hanno sviluppato COVID-19 più di 7 giorni dopo la seconda dose di vaccino e hanno richiesto il ricovero in

ospedale. È stato valutato il rischio di esito sfavorevole, definito come un composito di ventilazione meccanica o morte.

Risultati

Sono stati inclusi un totale di 152 pazienti, che rappresentano la metà dei pazienti ospedalizzati completamente vaccinati in Israele. In 38 pazienti è stato osservato uno scarso esito e il tasso di mortalità ha raggiunto il 22% (34/152). In particolare, la coorte era caratterizzata da un alto tasso di comorbidità che predispongono a COVID-19 grave, tra cui ipertensione (108; 71%), diabete (73; 48%), insufficienza cardiaca congestizia (41; 27%), rene cronico e malattie polmonari (37; 24% ciascuna), demenza (29; 19%) e cancro (36; 24%) e solo sei (4%) non avevano comorbidità. Sessanta (40%) dei pazienti erano immunocompromessi. Carica virale più elevata è stato associato a un rischio significativo di scarso esito. Il rischio è apparso più elevato anche nei pazienti che ricevevano un trattamento anti-CD20 e nei pazienti con bassi titoli di IgG anti-Spike, ma queste differenze non hanno raggiunto una significatività statistica.

Conclusioni

Abbiamo scoperto che una grave infezione da COVID-19, associata a un alto tasso di mortalità, potrebbe svilupparsi in una minoranza di individui completamente vaccinati con più comorbidità. I nostri pazienti avevano un più alto tasso di comorbidità e immunosoppressione rispetto a individui ricoverati in ospedale non vaccinati precedentemente segnalati con COVID-19. Un'ulteriore caratterizzazione di questa popolazione vulnerabile può aiutare a sviluppare una guida per aumentare la loro protezione, sia mediante il distanziamento sociale continuato, sia mediante ulteriori vaccinazioni attive o passive.

Parole chiave

BNT162b2; Infezione rivoluzionaria; Malattia di coronavirus 2019; Immunità compromessa; vaccino mRNA; sierologia; Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2; Efficacia del vaccino

introduzione

I vaccini mRNA per la malattia del coronavirus 2019 (COVID-19), BNT162b2 di Pfizer/BioNTech e mRNA-1273 di Moderna, sono stati efficaci dal 94% al 95% nel prevenire COVID-19 sintomatico negli studi di fase III, mostrando un'efficacia simile in diversi gruppi di età, comprese le persone di età superiore a 75 anni e persone con comorbidità [1 , 2]. In Israele, entro il 20 maggio 2021 sono stati segnalati 839 162 casi cumulativi di COVID-19 (9269/100 000) e 6396 decessi (70/100 000) a causa di COVID-19 [3]. La campagna di

BNT162b2. Al 20 maggio 2021, più di 5,4 milioni avevano ricevuto due dosi, raggiungendo una copertura del 55% della popolazione e circa l'88% per le persone di età superiore ai 50 anni [3]. L'efficacia del vaccino nella vita reale di BNT162b2 era simile all'efficacia riportata negli studi di fase III [4 , 5] e ha avuto un impatto significativo sulle dinamiche locali di COVID-19 [6], con casi in calo a 30 nuovi casi/ settimana (0,3/100 000) entro il 20 maggio 2021. È stato dimostrato che l'efficacia del vaccino è leggermente inferiore nelle persone di età superiore ai 70 anni e in quelle con comorbilità multiple [7]. L'efficacia del vaccino per la prevenzione dell'ospedalizzazione dovuta a COVID-19 è risultata essere dell'87% dopo la seconda dose in uno studio caso-controllo precoce [4] e del 96% in un successivo confronto dei tassi di incidenza persona-tempo di un paese nazionale. registro in Israele [5]. Attualmente, i rapporti di altri paesi includono uno studio statunitense che mostra un'efficacia del 94% dopo due dosi di qualsiasi vaccino mRNA [8] e due studi britannici che hanno misurato un'efficacia dell'80%-91% per la prevenzione dell'ospedalizzazione di una singola dose di BNT162b2 [9 , 10].

Mancano dati sulla natura delle infezioni rivoluzionarie con i vaccini COVID-19. Non sono stati pubblicati dati sulle caratteristiche cliniche e sui correlati sierologici di protezione dei partecipanti allo studio che sono stati ricoverati in ospedale con COVID-19 dopo la vaccinazione. Gli individui immunocompromessi non sono stati inclusi in quegli studi cardine. Recenti studi hanno misurato l' immunogenicità di BNT162b2 in pazienti immunocompromessi , mostrando tassi di sieroconversione significativamente più bassi e titoli di IgG anti-Spike inferiori nei riceventi di trapianto di rene e fegato [11 , 12] e in pazienti con leucemia linfatica cronica [13], e titoli anticorpali inferiori in pazienti in emodialisi [14 , 15].

Secondo il registro del Ministero della Salute israeliano, entro il 26 aprile 2021, 397 pazienti completamente vaccinati sono stati ricoverati in Israele con COVID-19 dimostrato dalla PCR dopo la loro seconda dose di vaccino, 234 di loro avevano un COVID-19 grave e 90 sono morti (Dr Eric Haas , Ministero della Salute israeliano, comunicazione personale). Utilizzando un campione di pazienti ospedalizzati, abbiamo mirato a caratterizzare i pazienti vaccinati con COVID-19 rivoluzionario che richiedevano il ricovero in ospedale e a definire i principali fattori di rischio associati a scarsi risultati in questo gruppo.

Materiali e metodi

Questo era uno studio di coorte multicentrico di pazienti ricoverati in uno dei 17 ospedali partecipanti. Sono stati inclusi i pazienti che hanno ricevuto due dosi di BNT162b2, avevano una diagnosi confermata dalla PCR di infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave e sono stati ricoverati in un'unità dedicata al COVID-19. Poiché l'efficacia di BNT162b2 è stata studiata in pazienti più di 7 giorni dopo la seconda dose nella maggior parte degli studi clinici [2 , 4 , 5], l'insorgenza dei sintomi, il primo test PCR positivo o la data di ricovero, a seconda di quale fosse la prima, dovevano essere più di 7 giorni dopo la seconda dose. Sono state escluse le partorienti ammesse ai reparti maternità.

I dati clinici sono stati recuperati dalle cartelle dei pazienti secondo un questionario predefinito e sono stati inseriti in un database anonimizzato. Il test PCR SARS-CoV-2 è stato eseguito utilizzando vari test nei centri partecipanti e i valori di soglia del ciclo (Ct) sono stati riportati in base a specifici bersagli genici, ma sono stati analizzati insieme al valore Ct più basso di qualsiasi bersaglio genetico scelto per rappresentare un surrogato per il carica virale. I test sugli anticorpi anti-Spike sono stati eseguiti localmente utilizzando due kit commerciali disponibili: il Liaison SARS-CoV-2-S1/S2-IgG (Diasorin, Saluggia, Italia), con un cut-off positivo >15 unità/mL; e l'Architettura AdviseDx SARS-CoV-2-IgG-II (Abbot, Lake Forest, IL, USA), con un cut-off positivo di >50 u/mL. Sequenziamento genomico virale è stato eseguito per identificare le varianti di interesse sui campioni disponibili, con risultati classificati come wild-type, B.1.1.7, B.1.351 o altre varianti di interesse. La gravità del COVID-19 è stata classificata secondo i criteri del National Institutes of Health degli Stati Uniti [16].

L'esito primario era un composito di ventilazione meccanica o morte in ospedale, indicato come esito sfavorevole. L'esito favorevole è stato definito come pazienti che erano stati dimessi o erano ancora ricoverati e non ventilati alla fine dello studio.

Per l'analisi statistica, le variabili categoriali sono state confrontate tra i pazienti con esiti favorevoli e scarsi utilizzando ² e i test esatti di Fisher e le variabili continue sono state confrontate utilizzando campioni indipendenti *t* test o Mann-Whitney *U* test. Per le analisi è stato utilizzato il software NCSS 2021 v21.0.2.

Lo studio è stato approvato dai comitati etici di ricerca istituzionali di ciascun ospedale partecipante. A causa del disegno retrospettivo, non era richiesto il consenso informato.

Risultati

Durante il periodo di studio (dal 18 gennaio al 20 aprile 2021) sono stati riportati dati per 152 pazienti provenienti da 17 ospedali generali in Israele. La curva epidemica dei nuovi casi è mostrata nel materiale supplementare ([Appendice S1, Fig. S1](#)). I dati clinici dei pazienti sono riportati nella [Tabella 1](#) . Il tempo mediano trascorso dalla seconda dose al ricovero è stato di 39,5 giorni (intervallo 8-97 giorni) e 125/152 (82%) pazienti sono stati ricoverati 21 giorni o più dopo la vaccinazione, supportando l'ipotesi che non fossero infetti prima della vaccinazione. L'età media era di 71,1 anni (range 22-98 anni), la maggior parte erano maschi (107, 70%) e 38 (25%) erano residenti in una struttura di assistenza a lungo termine. Solo sei pazienti (4%) non avevano comorbilità. Immunosoppressione era presente in 60 pazienti (40%). Le cause comuni di immunosoppressione erano il trattamento cronico con corticosteroidi, la chemioterapia o il trattamento antimetabolita, il trapianto di organi solidi e il trattamento anti-CD20.

Tabella 1 . Caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 dopo la vaccinazione BNT162b2

	Intera coorte				Pazienti ricoverati per malattia grave			
	Tutti i pazienti (n = 152)	Pazienti con esito favorevole (n = 114)	Pazienti con outcome sfavorevole (n = 38)	valore p	Tutti i pazienti (n = 93)	Pazienti con esito favorevole (n = 62)	Pazienti con outcome sfavorevole (n = 35)	valore p
Insorgenza dell'infezione (dalla seconda dose di vaccino)								
all'insorgenza dei sintomi, mediana (IQR)	35 (21-48) (n = 125)	36 (24-50) (n = 91)	31,5 (20-40,25) (n = 34)	0.09	34 (21-47) (n = 89)	36 (24.5-51.5)	31.5 (20-40)	0.095
al ricovero ospedaliero, mediana (IQR)	39.5 (25.5-52)	40.5 (28-53)	35 (22-48)	0.19	40 (28-53)	41.5 (30-59)	34 (21-46)	0.04
Età (anni), media ± SD	71.1 ± 14.3	70 ± 15.2	74.7 ± 10.5	0.13	72 ± 12	70.8 ± 12.6	74.2 ± 10.5	0.19
Male gender, n (%)	107 (70%)	80 (70%)	27 (71%)	0.92	71 (73%)	47 (76%)	24 (69%)	0.44
Residenza LTCF, n (%)	38 (25%)	29 (25%)	9 (24%)	0.83	23 (24%)	14 (23%)	9 (26%)	0.73
Comorbilità, n (%)								
Ipertensione	108 (71%)	78 (68%)	30 (79%)	0.22	72 (74%)	44 (71%)	28 (80%)	0.33
Diabete mellito	73 (48%)	56 (49%)	17 (45%)	0.64	52 (54%)	35 (56%)	17 (49%)	0.45
BMI > 30 kg / m ²	47/149 (32%)	36 (32%)	11 (30%)	0.78	31 (33%)	19 (32%)	12 (34%)	0.79
Fallimento renale cronico	48 (32%)	38 (34%)	10 (26%)	0.34	30 (31%)	21 (34%)	9 (26%)	0.40
Cardiopatia ischemica	43 (28%)	32 (28%)	11 (29%)	0.92	28 (29%)	18 (29%)	10 (29%)	0.96
Insufficienza cardiaca congestizia	41 (27%)	28 (25%)	13 (34%)	0.25	27 (28%)	14 (23%)	13 (37%)	0.12
Malattia	37 (24%)	28 (25%)	9 (24%)	0.91	22	15 (24%)	7 (20%)	0.64

polmonare cronica

(2570)

Intera coorte

Pazienti ricoverati per malattia grave

	Tutti i pazienti (n = 152)	Pazienti con esito favorevole (n = 114)	Pazienti con outcome sfavorevole (n = 38)	valore p	Tutti i pazienti (n = 93)	Pazienti con esito favorevole (n = 62)	Pazienti con outcome sfavorevole (n = 35)	valore p
Cancro	36 (24%)	25 (22%)	12 (32%)	0.23	31 (32%)	21 (34%)	10 (29%)	0.59
Demenza	29 (19%)	19 (17%)	10 (26%)	0.19	18 (19%)	9 (15%)	9 (26%)	0.19
Malattia epatica cronica	7 (5%)	6 (5%)	1 (3%)	0.68	4 (4%)	3 (5%)	1 (3%)	1.0
Immunosoppressione, n (%)								
Qualsiasi tipo	60 (40%)	42 (37%)	18 (47%)	0.25	50 (52%)	32 (52%)	18 (51%)	0.99
Chemioterapia o anti-metabolita	27 (18%)	20 (18%)	7 (18%)	0.90	23 (24%)	16 (26%)	7 (20%)	0.52
Corticosteroidi	29 (19%)	21 (18%)	8 (21%)	0.72	22 (23%)	14 (23%)	8 (23%)	0.98
Anti-CD20	10 (7%)	5 (4%)	5 (13%)	0.12	10 (10%)	5 (8%)	5 (14%)	0.49
Trapianto di organi solidi	16 (11%)	13 (11%)	3 (8%)	0.76	13 (13%)	10 (16%)	3 (9%)	0.37
Esposizione che porta all'infezione, n (%)								
Sconosciuto	95 (73%)	68 (71%)	27 (77%)	0.03	68 (81%)	42 (82%)	26 (79%)	0.23
Domestico	16 (12%)	14 (14.5%)	2 (5.5%)		9 (11%)	7 (14%)	2 (6%)	
Trasmissione nosocomiale da un altro paziente	15 (11%)	13 (13.5%)	2 (5.5%)		2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	
Trasmissione nosocomiale da un HCW	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)		1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	
Altro	4 (3%)	1 (1%)	3 (9%)		4 (5%)	1 (2%)	3 (9%)	

	Intera coorte				Pazienti ricoverati per malattia grave			
	Tutti i pazienti (n = 152)	Pazienti con esito favorevole (n = 114)	Pazienti con outcome sfavorevole (n = 38)	valore p	Tutti i pazienti (n = 93)	Pazienti con esito favorevole (n = 62)	Pazienti con outcome sfavorevole (n = 35)	valore p
COVID-19 grave	97 (64%)	63 (55%)	34 (89%)	0.00	97 (100%)			
COVID-19 non grave che richiede l'isolamento ospedaliero	24 (16%)	23 (20%)	1 (3%)		N / A			
Condizione medica non correlata a COVID-19	29 (19%)	26 (23%)	3 (8%)					
Complicazione tardiva del COVID-19	2 (1%)	2 (2%)	0%					
Test IgG anti-spike								
Collegamento, mediana (IQR) * cutoff >15	9,7 (0–128,5) (n = 25)	30,4 (0–149) (n = 21)	1,5 (0–8) (n = 4)	0.11	9.7 (0–118)	30.4 (2.5–230)	0 (0–7.3)	0.06
Abate, mediana (IQR) * cutoff >50	947,5 (29-13 129) (n = 44)	1623 (46,5–15 748) (n = 32)	644 (0–8276) (n = 12)	0.34	526 (1–15 748)	458 (14–39 485)	595 (0–3861)	0.38
Sierologia positiva (qualsiasi test), n / N (%)	44/69 (64%)	36/53 (68%)	8/16 (50%)	0.19	28/48 (58%)	21/33 (63%)	7/15 (47%)	0.27
Tempo dall'insorgenza dei sintomi al test sierologico (giorni), mediana (IQR)	7 (3-10)	6 (3-10.5)	8 (4.2-9)	0.43	8 (4-10.5)	8 (4-11)	8 (4-9)	0.77
Prima PCR eseguita al momento del ricovero								

	Intera coorte			valore p	Pazienti ricoverati per malattia grave			
	Tutti i pazienti (n = 152)	Pazienti con esito favorevole (n = 114)	Pazienti con outcome sfavorevole (n = 38)		Tutti i pazienti (n = 93)	Pazienti con esito favorevole (n = 62)	Pazienti con outcome sfavorevole (n = 35)	valore p
Valore Ct, media ± SD	22,7 ± 5,9 N = 103	23,4 ± 5,8 N = 76	20,5 ± 5,8 N = 27	0.02	22,4 ± 5,5 N = 66	23,6 ± 5 N = 42	20,4 ± 5,7 N = 24	0.02
Sequenziamento del virus (n = 32), n / N (%)								
Tipo selvaggio	3/45 (7%)	1/36 (3%)	2/9 (22%)	0.13	1/26 (4%)	0 (0%)	1/7 (14%)	0.15
B.1.1.7	40/45 (89%)	33/36 (91%)	7/9 (78%)		23/26 (88%)	17/19 (89%)	6/7 (86%)	
B.1.351	2/45 (4%)	2/36 (6%)	0 (0%)		2/26 (8%)	2/19 (11%)	0 (0%)	
Trattamento, n (%)								
Ossigeno	97 (66%)	62 (56%)	35 (100%)	0.00	89 (96%)			
HFNC	46 (32%)	21 (19%)	25 (71%)	0.00	46 (52%)			
Ventilazione meccanica	20 (13%)	0 (0%)	20 (53%)	0.00	19 (20%)			
Supporto inotropo	18 (12%)	0 (0%)	18 (47%)	0.00	17 (18%)			
Terapia sostitutiva renale	16 (11%)	12 (11%)	4 (11%)	1.00	8 (8%)			
Corticosteroidi ^a	101 (66%)	65 (58%)	35 (92%)	0.00	92 (95%)			
Remdesivir	35 (23%)	25 (22%)	10 (26%)	0.58	34 (35%)			
Plasma convalescente/siero iperimmune	26 (17%)	17 (15%)	9 (24%)	0.22	25 (26%)			
Tocilizumab	8 (5%)	3 (3%)	5 (13%)	0.02	7 (7%)			

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; COVID-19, malattia da coronavirus 2019; HCW, operatore sanitario; HFNC, cannula nasale ad alto flusso; IQR, intervallo interquartile; LTCE, struttura di assistenza a lungo termine; SD, deviazione standard; NA, non applicabile.

un

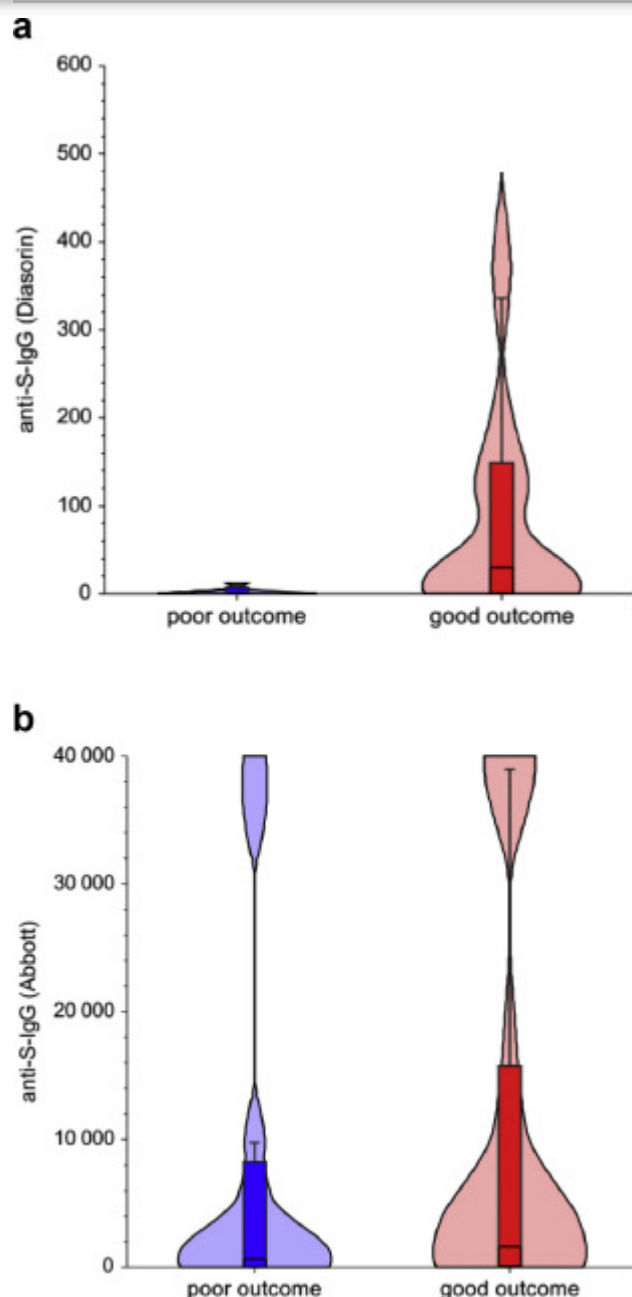
I corticosteroidi sono stati somministrati per il trattamento di COVID-19 grave, come parte del trattamento di mantenimento per i pazienti in trattamento cronico con steroidi o per il trattamento di complicanze immunologiche (ad es. neurite vestibolare).

Nella maggior parte dei casi la fonte dell'infezione del paziente era sconosciuta. Sedici pazienti (12%) sono stati esposti a un membro della famiglia infetto, 15 (11%) sono stati esposti in strutture sanitarie a un altro paziente (la maggior parte in una struttura di assistenza a lungo termine) e 1 (1%) è stato esposto a un operatore sanitario contagiato.

Per la maggior parte dei pazienti, l'indicazione per il ricovero era COVID-19 grave (97; 64%). Per 24 pazienti (16%) la gravità del COVID-19 non ha richiesto il ricovero e i pazienti sono stati ricoverati per fornire mezzi di isolamento (ad es. necessità di dialisi in un paziente COVID-19 che non poteva essere organizzato al di fuori dell'ospedale; un residente di una struttura di assistenza a lungo termine senza capacità di isolamento). In 29 pazienti (19%) si è verificato un problema medico non correlato a COVID-19 che ha reso necessario il ricovero e in due (1%) si è verificata una complicanza tardiva di COVID-19 (tromboembolia), con diagnosi incidentale di COVID-19 in ospedale. -19.

La maggior parte (93; 61%) dei pazienti in questa coorte aveva una malattia grave o critica. Il tasso di mortalità è stato del 22% (34/152). Alla fine del periodo di studio, 12 pazienti erano ancora ricoverati in ospedale e non ventilati e sono stati classificati come esito favorevole. Complessivamente, l'esito primario della ventilazione meccanica o del decesso si è verificato in 38 pazienti (25%). Un confronto dei fattori di rischio di base tra i gruppi non ha identificato differenze statisticamente significative. Alcune differenze non significative degne di nota tra esiti favorevoli e scarsi includevano un tasso più elevato di trattamento anti-CD20 (13% contro 4%, p 0,12), cancro (32% contro 22%, p 0,23), insufficienza cardiaca congestizia (34 % contro 25%, p 0,25) e demenza (26% contro 17%, p 0,19) nel gruppo con scarso esito.

I titoli di IgG anti-spike dopo il ricovero erano disponibili per 69 pazienti, utilizzando due diversi kit. In entrambi, il titolo mediano era inferiore per i pazienti con esito sfavorevole: Diasorin 1,5 (intervallo interquartile (IQR) 0-8) rispetto a 30,4 (IQR 0-149); Abbott 644 (IQR 0-8276) contro 1623 (IQR 46,5-15 748). In entrambe le analisi queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica (valori p 0,11 e 0,34, rispettivamente). I risultati sierologici sono mostrati in [Fig. 1](#).



[Download : Scarica immagine ad alta risoluzione \(197KB\)](#)

[Download: scarica l'immagine a dimensione intera](#)

FICO. 1 . Grafici violino dei risultati del test anti-Spike-IgG per pazienti con esiti favorevoli (buoni) e scarsi: (a) Diasorin's Liaison SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (cut-off per positività >15 u/mL). Un risultato è stato omesso dal grafico come valore anomalo, di un paziente con esito favorevole, il cui titolo anticorpale è stato stimato pari a 2650 u/mL utilizzando le diluizioni, poiché il limite superiore di refertazione per il dosaggio è di 400 u/mL. (b) Abbott's Architect AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II, (cut-off per positività di 50 u/mL). Per entrambi i grafici la linea orizzontale e il riquadro rappresentano rispettivamente la mediana e l'intervallo interquartile. La larghezza della forma curva rappresenta la proporzione dei pazienti.

supplementare ([Appendice S1](#)). Risultati del sequenziamento di articoli per RNA SARS-CoV-2 disponibili per 45 pazienti, con la maggior parte (40; 89%) risultati essere B.1.1.7, tre (7%) wild-type e due (4%) B.1.351. La distribuzione delle varianti di interesse tra i gruppi ha mostrato che entrambe avevano una maggioranza di B.1.1.7, mentre le due varianti B.1.351 provenivano da pazienti con un esito favorevole, sebbene uno dei pazienti B.1.351 richiedesse un flusso elevato cannula nasale .

Sei pazienti non avevano comorbidità. La loro età media era di 60 anni (range 42-85 anni) e nessuno era residente in una struttura di assistenza a lungo termine. Tre di loro hanno presentato un grave COVID-19 ma hanno avuto un buon esito dopo il trattamento con ossigeno e corticosteroidi. Due sono stati ricoverati per neurite vestibolare e uno per dolore toracico . Il sequenziamento virale è stato eseguito su cinque di essi, rilevando B.1.1.7.

Un'analisi comparativa ripetuta tra i gruppi con esito favorevole e scarso, che includeva solo individui ricoverati con COVID-19 grave, escludendo altri motivi di ricovero, ha prodotto risultati simili ([Tabella 1](#)).

Discussione

Questo studio include una descrizione dettagliata di 152 individui vaccinati con mRNA COVID-19 che si sono presentati con una significativa infezione rivoluzionaria che ha portato al ricovero in ospedale. Tutti questi pazienti hanno avuto l'insorgenza della malattia 8 giorni o più dopo la loro seconda dose di vaccino e, nella maggior parte dei casi, molto più tardi, con un tempo medio di ammissione superiore a 1 mese.

Il profilo clinico dei pazienti è tipico di altri pazienti ricoverati COVID-19, essendo maschi anziani e con alti tassi di comorbidità legate alla gravità del COVID-19. Tuttavia, le comorbidità erano più comuni nei pazienti con infezioni vaccinali rispetto alle grandi serie di casi su pazienti ospedalizzati non vaccinati (vedi [Tabella 2](#)), inclusi diabete (48% contro 27,9%-34,7%), ipertensione (71% contro 43,5%- 62%), insufficienza cardiaca (28% contro 5,8%–12,8%), malattie polmonari croniche (24% contro 7,4%–16,5%), malattia renale cronica (32% contro 12,7%–22,8%) e cancro (24% contro 4,8%–10,8%) [[\[17\]](#) , [\[18\]](#) , [\[19\]](#)]. Inoltre, il 96% dei pazienti presentava almeno una comorbidità. Dei sei pazienti senza comorbidità, solo tre avevano un grave COVID-19, tutti con un esito favorevole. L'alto tasso di comorbidità potrebbe essere spiegato da una minore efficacia del vaccino nei pazienti con comorbidità, dal rischio di esacerbazione della comorbidità dopo l'insorgenza di un'infezione o da entrambi.

L'immunosoppressione nella nostra coorte era comune, con il 40% dei pazienti con qualsiasi tipo, compresa la terapia con corticosteroidi , la chemioterapia e i trattamenti anti-CD20 e i destinatari di trapianti di organi. Questo fatto è sia atteso, sia in accordo con la minore immunogenicità reperti di individui immunocompromessi dopo la vaccinazione.

L'immunosoppressione non è stata associata a un esito peggiore, ad eccezione del trattamento anti-CD20, che aveva un odds ratio tre volte più elevato per essere nel gruppo con esito negativo (13% contro 4%, p 0,12), ma il piccolo numero di pazienti potrebbe precludere significativi confronto tra sottogruppi.

Tabella 2 . Confronto delle caratteristiche cliniche delle coorti di pazienti COVID-19 ospedalizzati completamente vaccinati e non vaccinati

	Coorte completamente vaccinata	Coorti di pazienti COVID-19 non vaccinati		
		Karagiannidis al. [17]	Myers et al. [18]	Petrilli et al. [19]
Numero di pazienti	152	10 021	377	2741
Numero di ospedali hospital	17	920	21	4
Periodo di tempo	gennaio–aprile 2021	Febbraio–Aprile 2020	marzo 2020	marzo-aprile 2020
Nazione	Israele	Germania	California, USA	New York, USA
Inclusione	Tutti i pazienti completamente vaccinati con COVID-19 confermato dalla PCR e ricoverati in ospedale	Tutti i pazienti con COVID-19 confermato dalla PCR e ricoverati in ospedale	Tutti i pazienti con COVID-19 confermato dalla PCR e ricoverati in ospedale	Tutti i pazienti con COVID-19 confermato dalla PCR e ricoverati in ospedale
Età (anni), media ± SD o mediana (IQR)	71 ± 14.3	68 ± 17.3	61 (50–73)	63 (51–74)
Ipertensione	71%	55.6%	43.5	62%
Diabete mellito	48%	27.9%	31.3	34.7%
Insufficienza cardiaca	32%	19.6%	5.8	12.8%
Malattia polmonare cronica	24%	13.6%	7.4	16.5%
Malattia renale cronica	27%	22.8%	12.7	21.2%
RMI > 30 kg / m²	32%	5.9%	NO	39.5%

m^2	Coorte completamente vaccinata	Coorti di pazienti COVID-19 non vaccinati		
		Karagiannidis al. [17]	Myers et al. [18]	Petrilli et al. [19]
Cancro	24%	NO	4.8	10.8%

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea ; COVID-19, malattia da coronavirus 2019; IQR, intervallo interquartile; NR, non segnalato; SD, deviazione standard.

Il tasso di mortalità nella coorte era simile a quello dei pazienti COVID-19 ospedalizzati non vaccinati [20]. Non è stato possibile trovare un fattore di rischio statisticamente significativo per un esito sfavorevole, definito come ventilazione meccanica o morte in ospedale, ad eccezione di una carica virale delle vie respiratorie superiori più elevata , rappresentata da un valore Ct più basso. Poiché la nostra coorte includeva pazienti ricoverati per motivi diversi, è stata eseguita anche un'analisi che includeva solo pazienti il cui motivo di ricovero era grave COVID-19, con risultati simili.

Sono stati sviluppati e convalidati test anti-spike IgG per la diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2. Possono essere utilizzati per misurare la risposta sierologica alla vaccinazione, sebbene non sia stato ancora identificato alcun correlato di protezione. I due saggi utilizzati nella nostra coorte hanno una buona correlazione con i titoli anticorpali neutralizzanti [21 , 22]. I risultati delle IgG anti-Spike erano disponibili per 69 pazienti, con due saggi. Questi risultati non rappresentano i titoli ottenuti dopo la vaccinazione, poiché sono stati misurati dopo l'infezione da SARS-CoV-2, con una mediana di 7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Pertanto, potrebbero rappresentare la capacità dell'ospite di una risposta sierologica precoce all'infezione. Nel complesso, i risultati sono stati variabili, con titoli che andavano da sotto la soglia a titoli alti oltre il limite superiore di segnalazione del test. I pazienti con scarsi risultati avevano un titolo mediano più basso in entrambi i test, ma queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.

BNT162b2, come la maggior parte dei vaccini COVID-19, si basa sull'antigene spike SARS-CoV-2 e quindi la sua efficacia potrebbe essere influenzata dal cambiamento dell'antigene. In tutto il mondo sono emersi mutanti con cambiamenti significativi, alcuni dei quali hanno mostrato una neutralizzazione ridotta da parte dei sieri di individui convalescenti o immunizzati [23]. Queste varianti preoccupanti, come B.1.1.7 (20I/501Y.V1), B.1.351 (20H/501Y.V2) e P.1 (20J/501Y.V3), vengono monitorate in Israele e nel mondo. Durante questo studio, il ceppo circolante dominante in Israele era B.1.1.7, con una percentuale schiacciante di nuove infezioni con questo ceppo a partire da novembre-dicembre 2020 [17]. La variante di preoccupazione B.1.351 ha mostrato una neutralizzazione ridotta e una minore efficacia del vaccino per il vaccino NVX-CoV2373 nello studio di fase III di Novavax in Sud Africa [23 , 24]. Un recente studio caso-controllo condotto da Israele ha mostrato un rischio sproporzionato per gli individui vaccinati con BNT162b2 di essere infettati da B.1.351, con un odds ratio di 8:1

rispetto agli individui non vaccinati, mentre B.1.1.7 non sembrava avere più infezioni

rivoluzionarie nei vaccinati [25]. Nonostante ciò, il numero assoluto di varianti B.1.351 in quello studio era basso (nove casi in totale). La sorveglianza nazionale in Israele non ha identificato finora l'emergere di B.1.351 o di altri mutanti di fuga da vaccino, nonostante un tasso costante di circa l'1% di tutti i campioni trovati come B.1.351 [26]. Nella nostra coorte è stato sequenziato solo un numero limitato di isolati, con 2/45 (4%) trovati come B.1.351. Sebbene questo tasso, che è al di sopra del tasso riportato di questa variante di preoccupazione, possa supportare la sua capacità di fuga dal vaccino, i due pazienti con B.1.351 sono stati segnalati dallo stesso ospedale entro pochi giorni e appartenevano a una comunità con un alto B.1.351 prevalenza in individui non vaccinati. Pertanto, questo potrebbe rappresentare un focolaio locale piuttosto che una svolta vaccinale. La maggior parte dei campioni è risultata essere B.1.1.7, poiché questo è diventato il ceppo più comune in Israele.

Questo studio ha alcune limitazioni. Questa coorte di 152 pazienti provenienti da 17 dei 26 ospedali generali pubblici in Israele rappresenta circa la metà dei pazienti completamente vaccinati con COVID-19 che richiedono il ricovero in ospedale nel paese. Poiché i pazienti ricoverati negli ospedali geriatrici a lungo termine non sono stati inclusi, i dati sono rappresentativi dei pazienti ricoverati negli ospedali generali. Un terzo dei pazienti non aveva un COVID-19 grave e quindi potrebbe non rappresentare veramente il fallimento del vaccino nel prevenire una significativa morbilità e mortalità, sebbene molti avessero un'altra significativa indicazione medica per il ricovero che potrebbe essere correlata alla SARS-CoV-2 infezione, come il tromboembolismo, problemi neurologici ed esacerbazione delle loro comorbilità sottostanti. Lo studio non è stato progettato per stimare i fattori di rischio per il fallimento del vaccino, perché i pazienti sono stati identificati dopo il ricovero e non sono stati confrontati con i controlli non infetti. Nello specifico, i nostri risultati relativi ai titoli anticorpali anti-Spike non rappresentano necessariamente i titoli ottenuti dalla vaccinazione o prima dell'infezione e non possono essere utilizzati per stimare alcun correlato di protezione. Il numero di pazienti nella coorte era troppo piccolo per alcuni dei confronti tra esiti favorevoli e scarsi, in particolare per alcuni fattori di rischio che sembravano essere più comuni nei pazienti con esito sfavorevole come diverse comorbilità, tipi di immunosoppressione e titoli anticorpali. In considerazione dell'impatto della campagna di vaccinazione israeliana di successo, non si prevede che presto sarà disponibile per l'analisi un numero aggiuntivo significativo di pazienti vaccinati con un'infezione grave simile. Potrebbero essere necessari più dati dai paesi con COVID-19 in corso.

Conclusioni

Una piccola minoranza di riceventi BNT162b2 completamente vaccinati potrebbe ancora sviluppare una grave infezione da SARS-CoV-2 nonostante l'elevata efficacia del vaccino, con la necessità di cure ospedaliere. Questa coorte rappresentativa di pazienti ospedalizzati è caratterizzata da età avanzata, alto tasso di comorbilità che predispongono alla progressione a COVID-19 grave e un alto tasso di immunosoppressione. L'esito di questi pazienti è stato simile a quello dei pazienti COVID-19 ospedalizzati non vaccinati. Sono urgentemente

...
 necessari ulteriori studi longitudinali prospettici per determinare i fattori predittivi per l'
infezione da vaccino rivoluzionarioe semplici correlati della protezione vaccinale, per

consentire l'identificazione di individui a rischio più elevato, che richiederebbero continue precauzioni rigorose e possibilmente vaccinazioni attive ripetute o altre misure profilattiche, come la vaccinazione passiva. Inoltre, la protezione indiretta degli individui vulnerabili si ottiene meglio con la vaccinazione di massa che porta all'immunità di gregge .

Contributi dell'autore

TBN ha concepito lo studio, analizzato i dati e preparato il manoscritto. EO, MC, ME, LN, MS, YM, RC, KH, MW, OZ, BC, RN, HZ, GR e YWW hanno raccolto dati sui pazienti e apportato contributi significativi al manoscritto. Tutti gli autori hanno approvato il manoscritto per la pubblicazione.

Dichiarazione di trasparenza

TBN segnala un contratto con l'Istituto israeliano di ricerca biologica per la conduzione di una sperimentazione clinica su un nuovo vaccino contro il COVID-19. GR riporta le spese di consulenza di MSD e Gilead, le spese di viaggio di MSD e gli onorari di Pfizer, MSD e Astellas, nessuna relativa ai prodotti vaccinali. Gli altri autori non segnalano conflitti di interesse.

Finanziamento

Questo studio non ha ricevuto alcun finanziamento.

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Appendice A . Dati supplementari

Di seguito sono riportati i dati supplementari a questo articolo:

 Scarica : [Scarica il file Acrobat PDF \(165KB\)](#)

Componente multimediale 1 .

Articoli consigliati

Citare articoli (0)

Riferimenti

[1] LR Baden , HM El Sahly , B. Essink , K. Kotloff , S. Frey , R. Novak , *et al.*

Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2

N Engl J Med , 384 (2021) , pp. 403 - 416

[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[2] FP Polack , SJ Thomas , N. Kitchin , J. Absalon , A. Gurtman , S. Lockhart , *et al.*

Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19

[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [3] ministero della Salute
Cruscotto COVID-19 2021
Disponibile a:
<https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general>
[Google Scholar](#)
- [4] N. Dagan, N. Barda, E. Kepten, O. Miron, S. Perchik, M.A. Katz, *et al.*
BNT162b2 vaccino mRNA Covid-19 in un contesto di vaccinazione di massa a livello nazionale
N Engl J Med , 384 (2021) , pp. 1412 - 1423
[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [5] E. Haas, A. Angulo, J. McLaughlin, E. Anis, S. Singer, K. FK, *et al.*
La campagna di vaccinazione nazionale con BNT162b2 in Israele dimostra un'elevata efficacia del vaccino e un netto calo dell'incidenza delle infezioni da SARS-CoV-2 e dei casi, dei ricoveri e dei decessi di COVID-19
Lancetta (2021)
epub prima della stampa
[Google Scholar](#)
- [6] H. Rossman , S. Shilo , T. Meir , M. Gorfine , U. Shalit , E. Segal
Dinamiche COVID-19 dopo un programma di immunizzazione nazionale in Israele
Nat Med (2021) , [10.1038 / s41591-021-01337-2](#)
epub prima della stampa
[Google Scholar](#)
- [7] N. Barda , N. Dagan , R. Balicer
Corrispondenza: vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19 in un contesto di vaccinazione di massa a livello nazionale
N Inglese J Med (2021) , [10.1056 / NEJMc2104281](#)
epub prima della stampa
[Google Scholar](#)
- [8] MW Tenforde , SM Olson , WH Self , HK Talbot , C. Lindsell , J. Steingrub , *et al.*
Efficacia dei vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna contro COVID-19 tra gli adulti ospedalizzati di età ≥ 65 anni - Stati Uniti, gennaio-marzo 2021
MMWR Morb Mortal Wkly Rep , 70 (2021) , [10.15585/mmwr.mm7018e1](#)
[Google Scholar](#)
- [9] E. Vasileiou , CR Simpson , T. Shi , S. Kerr , U. Agrawal , A. Akbari , *et al.*
Risultati intermedi del lancio della vaccinazione di massa COVID-19 alla prima dose e dei ricoveri ospedalieri COVID-19 in Scozia: uno studio di coorte prospettico

Lancet , 397 (2021) , pp. 1646 - 1657

[Articolo](#)  [Download PDF](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [10] J.L. Bernal, N. Andrews, C. Gower, J. Stowe, C. Robertson, E. Tessier, *et al.*
Efficacia precoce della vaccinazione COVID-19 con il vaccino mRNA BNT162b2 e il vaccino vettore adenovirus ChAdOx1 sulla malattia sintomatica, i ricoveri e la mortalità negli anziani in Inghilterra
MedRxiv (2021)
2021.03.01.21252652
[Google Scholar](#)
- [11] A. Grupper, L. Rabinowich, D. Schwartz, I.F. Schwartz, M. Ben-Yehoyada, M. Shashar, *et al.*
Ridotta risposta umorale al vaccino mRNA SARS-Cov-2 BNT162b2 nei riceventi di trapianto di rene senza precedente esposizione al virus
Am J Trapianto (2021) , [10.1111/ajt.16615](#)
epub prima della stampa
[Google Scholar](#)
- [12] L. Rabinowich , A. Grupper , R. Baruch , M. Ben-Yehoyada , T. Halperin , D. Turner , *et al.*
Bassa immunogenicità alla vaccinazione SARS-CoV-2 tra i riceventi di trapianto di fegato
J Hepatol (2021) , [10.1016 / j.jhep.2021.04.020](#)
epub prima della stampa
[Google Scholar](#)
- [13] Y. Herishanu , I. Avivi , A. Aharon , G. Shefer , S. Levi , Y. Bronstein , *et al.*
Efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 in pazienti con leucemia linfatica cronica
Sangue (2021) , [10.1182/sangue.2021011568](#)
epub prima della stampa
[Google Scholar](#)
- [14] T. Agur , N. Ben-Dor , S. Goldman , S. Lichtenberg , M. Herman-Edelstein , D. Yahav , *et al.*
Risposta anticorpale al vaccino mRNA SARS-CoV-2 tra i pazienti in dialisi: uno studio prospettico di coorte
Nephrol Dial Transplant (2021) , [10.1093/ndt/gfab155](#)
epub prima della stampa
[Google Scholar](#)
- [15] A. Grupper , N. Sharon , T. Finn , R. Cohen , M. Israel , A. Agbaria , *et al.*
Risposta umorale al vaccino Pfizer BNT162b2 in pazienti sottoposti a emodialisi di mantenimento

CJN.03500321

[Google Scholar](#)

- [16] NIH
Linee guida per il trattamento del COVID-19: spettro clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 2021
Disponibile a:
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> ,
consultato il 30 aprile 2021
[Google Scholar](#)
- [17] C. Karagiannidis , C. Mostert , C. Hentschker , T. Voshaar , J. Malzahn , G. Schillinger ,
et al.
Caratteristiche del caso, uso delle risorse e risultati di 10 021 pazienti con COVID-19 ricoverati in 920 ospedali tedeschi: uno studio osservazionale
Lancet Respir Med , 8 (2020) , pp. 853 - 862
[Articolo](#)  [Download PDF](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [18] LC Myers , SM Parodi , GJ Escobar , VX Liu
Caratteristiche degli adulti ospedalizzati con COVID-19 in un sistema sanitario integrato in California
JAMA , 323 (2020) , pp. 2195 - 2198
[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [19] CM Petrilli , SA Jones , J. Yang , H. Rajagopalan , L. O'Donnell , Y. Chernyak , *et al.*
Fattori associati al ricovero ospedaliero e alla malattia critica tra 5279 persone con malattia da coronavirus 2019 a New York City: studio prospettico di coorte
BMJ , 369 (2020) , pag. m1966
[CrossRef](#) [Google Scholar](#)
- [20] CM Petrilli , SA Jones , J. Yang , H. Rajagopalan , L. O'Donnell , Y. Chernyak , *et al.*
Fattori associati al ricovero ospedaliero e alla malattia critica tra 5279 persone con malattia da coronavirus 2019 a New York City: studio prospettico di coorte
BMJ , 369 (2020) , pag. m1966
[CrossRef](#) [Google Scholar](#)
- [21] Diasorin
Scheda informativa LIAISON ® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG
disponibile presso:
https://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati/liaisonr_sars-cov-2_s1s2_igg_brochure.pdf
[Google Scholar](#)
- [22] DL Ng , GM Goldgof , BR Shy , AG Levine , J. Balcerek , SP Bapat , *et al.*

Sieroprevalenza SARS-CoV-2 e attività neutralizzante nel sangue di donatori e pazienti della San Francisco Bay Area

MedRxiv (2020) , [10.1101 / 2020.19.05.20107482](https://doi.org/10.1101/2020.19.05.20107482)

[Google Scholar](#)

- [23] C.E. Gómez, B. Perdiguero, M. Esteban
Varianti emergenti di SARS-CoV-2 e impatto nei programmi di vaccinazione globali contro SARS-CoV-2/COVID-19

Vaccini , 9 (2021) , pp. 1 - 13

[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [24] Novavax
Il vaccino Novavax COVID-19 dimostra un'efficacia dell'89,3% nello studio di fase 3 nel Regno Unito , 3 (2021)

Disponibile a:

<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3> , consultato il 27 aprile 2021

- [25] T. Kustin , N. Harel , U. Finkel , S. Perchik , S. Harari , M. Tahor , *et al.*
Prove di un aumento dei tassi di svolta delle varianti SARS-CoV-2 preoccupanti negli individui vaccinati con mRNA BNT162b2

MedRxiv (2021) , [10.1101 / 2021.04.06.21254882](https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254882)

2021.04.06.21254882

[Google Scholar](#)

- [26] ministero della Salute
Variante sudafricana trovata in circa l'1% di tutti i test positivi 2021

Disponibile a:

<https://www.gov.it/en/departments/news/22022021-01> , Consultato il 27 aprile 2021

[Google Scholar](#)

[Visualizza l'estratto](#)

© 2021 Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive. Pubblicato da Elsevier Ltd. Tutti i diritti riservati.

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

