

I BEST OF THE WEEK (10 - 17 nov 2021)

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Goldberg Y et al. NEJM Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114228</p>	<p>In December 2020, Israel began a mass vaccination campaign against coronavirus disease 2019 (Covid-19) by administering the BNT162b2 vaccine, which led to a sharp curtailing of the outbreak. After a period with almost no cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, a resurgent Covid-19 outbreak began in mid-June 2021.</p> <p>Among persons 60 years of age or older, the rate of infection in the July 11–31 period was higher among persons who became fully vaccinated in January 2021 (when they were first eligible) than among those fully vaccinated 2 months later, in March (rate ratio, 1.6; 95% confidence interval [CI], 1.3 to 2.0). Among persons 40 to 59 years of age, the rate ratio for infection among those fully vaccinated in February (when they were first eligible), as compared with 2 months later, in April, was 1.7 (95% CI, 1.4 to 2.1). Among persons 16 to 39 years of age, the rate ratio for infection among those</p>	<p>Studio esplorante le ragioni del recente aumento di casi di COVID-19 in Israele, paese che ha implementato un'efficace campagna di vaccinazione di massa a partire da dicembre 2020. Analizzando i dati di quasi 5 milioni di soggetti, nel periodo compreso tra l'11 e il 31 luglio, si è visto che il rischio di contrarre un'infezione "breakthrough" aumenta significativamente già a distanza di due mesi dalla vaccinazione, e tale riscontro è risultato valido per tutte le fasce d'età. Secondo gli autori, una possibile spiegazione di questo fenomeno può essere l'avvento della variante Delta.</p> <p>Commento: Israele, mediante una collaborazione attuata con Pfizer, ha ottenuto per primo una quantità di vaccini sufficiente ad effettuare una vaccinazione di massa della popolazione, già a partire da dicembre 2020. In questo modo ha dominato l'epidemia praticamente azzerando i casi, il che ha consentito il ritorno a una "vita normale". Ma a seguito dell'avvento della variante Delta è stata riscontrata la riemersione di infezioni e di malattia grave in un numero consistente di soggetti completamente vaccinati. Il dato è stato riscontrato in percentuali significative anche nella</p>

	<p>fully vaccinated in March (when they were first eligible), as compared with 2 months later, in May, was 1.6 (95% CI, 1.3 to 2.0). The rate ratio for severe disease among persons fully vaccinated in the month when they were first eligible, as compared with those fully vaccinated in March, was 1.8 (95% CI, 1.1 to 2.9) among persons 60 years of age or older and 2.2 (95% CI, 0.6 to 7.7) among those 40 to 59 years of age; owing to small numbers, the rate ratio could not be calculated among persons 16 to 39 years of age.</p>	<p>fascia di età 40-59 anni, oltre che nei soggetti con più di 60 anni. Questo studio è stato lo studio più significativo che raccomanda l'adozione della terza dose non solo per i soggetti più fragili e anziani.</p>
<p>Naam Barda et al. The Lancet Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902249-2</p>	<p>Background: Many countries are experiencing a resurgence of COVID-19, driven predominantly by the delta (B.1.617.2) variant of SARS-CoV-2. In response, these countries are considering the administration of a third dose of mRNA COVID-19 vaccine as a booster dose to address potential waning immunity over time and reduced effectiveness against the delta variant. We aimed to use the data repositories of Israel's largest health-care organisation to evaluate the effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA vaccine for preventing severe COVID-19 outcomes. Methods: Using data from Clalit Health Services, which provides mandatory health-care coverage for over half of the Israeli population, individuals receiving a third vaccine dose between July 30, 2020, and Sept 23, 2021, were matched (1:1) to demographically and clinically similar controls who did not receive a third dose. Eligible participants had received the second vaccine dose at least 5 months before the recruitment date, had no previous</p>	<p>CONTENUTO : Studio osservazionale, condotto in Israele, al fine di valutare l'efficacia della terza dose di vaccino per Sars-CoV2 BNT162b2 nel prevenire gli outcomes del COVID-19 severo. A tale scopo sono stati utilizzati i dati raccolti dalla più vasta organizzazione sanitaria di Israele (Clalit Health Services), prendendo in considerazione la popolazione ricevente la terza dose dal 30 luglio 2020 al 23 settembre 2021. La popolazione eleggibile doveva aver ricevuto la seconda dose di vaccino almeno 5 mesi prima del reclutamento, non doveva aver avuto infezioni pregresse da Sars-CoV2 documentate e nessun accesso in strutture sanitarie nei tre giorni precedenti il reclutamento. Outcome primari : ricoveri ospedalieri COVID-19-relati, la malattia severa e l'exitus dovuto al COVID-19. La popolazione ricevente la terza dose ed eleggibile è stata comparata ad una popolazione di controllo, demograficamente e clinicamente simile, che non ha ricevuto la terza dose (728.321 persone per gruppo, 51% di sesso femminile, mediana di 52 aa). I risultati ottenuti, dopo un follow-up medio di 13 giorni per entrambi i gruppi, hanno mostrato una efficacia della terza</p>

documented SARS-CoV-2 infection, and had no contact with the health-care system in the 3 days before recruitment. Individuals who are health-care workers, live in long-term care facilities, or are medically confined to their homes were excluded. Primary outcomes were COVID-19-related admission to hospital, severe disease, and COVID-19-related death. The third dose effectiveness for each outcome was estimated as 1 –risk ratio using the Kaplan-Meier estimator. Findings: 1 158269 individuals were eligible to be included in the third dose group. Following matching, the third dose and control groups each included 728321 individuals. Participants had a median age of 52 years (IQR 37–68) and 51% were female. The median follow-up time was 13 days (IQR 6–21) in both groups. Vaccine effectiveness evaluated at least 7 days after receipt of the third dose, compared with receiving only two doses at least 5 months ago, was estimated to be 93% (231 events for two doses vs 29 events for three doses; 95% CI 88–97) for admission to hospital, 92% (157 vs 17 events; 82–97) for severe disease, and 81% (44 vs seven events; 59–97) for COVID-19-related death. Interpretation: Our findings suggest that a third dose of the BNT162b2 mRNA vaccine is effective in protecting individuals against severe COVID-19-related outcomes, compared with receiving only two doses at least 5 months ago.

dose di vaccino, comparata con le due dosi, del 93% contro il ricovero ospedaliero (231 nel gruppo delle due dosi vs. 29 nel gruppo con tre dosi), del 92% contro lo sviluppo di una malattia severa (157 vs. 17 casi) e dell'81% contro il decesso COVID-19 relato (44 vs. 7 casi). Tali evidenze suggeriscono una protezione efficace e maggiore delle tre somministrazioni del vaccino BNT162b2 nei confronti degli outcomes presi in considerazione nello studio.

COMMENTO :Questo importantissimo studio mostra che La terza dose del vaccino Pfizer-BT rialza il livello di protezione sia dall'ospedalizzazione che dalla malattia grave in una popolazione, quella israeliana, che aveva ricevuto le due dosi entro i primi mesi del 2021 e con una documentata perdita di livello anticorpale, in una situazione epidemica con la variante delta dominante . Il dato sembra chiaro, ma è interessante guardare le Tabelle in cui si notano differenze non piccole nella protezione per sesso e fasce di età. In particolare, nella fascia di età giovane, 16-39 anni, in cui il rischio di ospedalizzazione e malattia grave è molto piccolo, non ci sono apprezzabili differenze di rischio di ospedalizzazione/malattia grave fra chi ha ricevuto solo due dosi e chi ha fatto anche la terza dose. Sono dati importanti per stabilire a chi somministrare la terza dose oltre ai soggetti immunodepressi, fragili per anzianità ed esposizione ripetute ad infezione, tenendo anche conto che in quella fascia di età i soggetti di sesso maschile, in particolare quellifra 12 e 24 anni, hanno un rischio non trascurabile (1 :10000-1 :20000) di un evento avverso grave quale pericardite/miocardite. E' molto interessante come i

		<p>colleghi israeliani hanno organizzato questo studio, in particolare le modalità del confronto fra casi (tre dosi) e controlli (due dosi) : per ogni dato giorno di reclutamento per la terza dose il soggetto veniva comparato, per ogni evento studiato, ad un altro soggetto con pari caratteristiche (età (entro due anni di differenza), sesso, fattore di rischio, etc) che aveva fatto solo le due dosi, quindi un controllo, ma quando quest'ultimo soggetto faceva la terza dose, era arruolato nei casi e veniva a sua volta paragonato ad un nuovo controllo di due dosi e così via : questo sistema ha richiesto una perfetta programmazione a monte perchè tutti i soggetti alla fine sono diventati dei casi e le differenze di protezione sono evidentemente limitate al breve periodo di follow-up dello studio.</p>
--	--	--

<p>Tenforde MW et al</p> <p>JAMA</p> <p>Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2786039</p>	<p>Importance A comprehensive understanding of the benefits of COVID-19 vaccination requires consideration of disease attenuation, determined as whether people who develop COVID-19 despite vaccination have lower disease severity than unvaccinated people.</p> <p>Objective To evaluate the association between vaccination with mRNA COVID-19 vaccines—mRNA-1273 (Moderna) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)—and COVID-19 hospitalization, and, among patients hospitalized with COVID-19, the association with progression to critical disease.</p> <p>Design, Setting, and Participants A US 21-site case-control analysis of 4513 adults hospitalized between March 11 and August 15, 2021, with 28-day outcome data on death and mechanical ventilation available for patients enrolled through July 14, 2021. Date of final follow-up was August 8, 2021.</p> <p>Exposures COVID-19 vaccination.</p> <p>Main Outcomes and Measures Associations were evaluated between prior vaccination and (1) hospitalization for COVID-19, in which case patients were those hospitalized for COVID-19 and control patients were those hospitalized for an alternative diagnosis; and (2) disease progression among patients hospitalized for COVID-19, in which cases and controls were COVID-19 patients with and without progression to death or mechanical ventilation, respectively. Associations were measured with multivariable logistic regression.</p> <p>Results Among 4513 patients (median age, 59 years [IQR, 45-69]; 2202 [48.8%] women; 23.0% non-Hispanic Black individuals, 15.9% Hispanic individuals, and 20.1% with an immunocompromising condition), 1983 were case patients with COVID-19 and 2530 were controls without COVID-19. Unvaccinated patients accounted for 84.2% (1669/1983) of COVID-19 hospitalizations. Hospitalization for COVID-19 was significantly associated with decreased likelihood of vaccination (cases, 15.8%; controls, 54.8%;</p>	<p>Studio retrospettivo caso-controllo condotto su 4513 pazienti ospedalizzati per COVID-19 con l'obiettivo di valutare l'associazione tra aver ricevuto un vaccino anti-COVID-19 a mRNA (sia Pfizer-BioNTech che Moderna) e l'ospedalizzazione per COVID-19 o la progressione di malattia (morte o ventilazione meccanica).</p> <p>L'ospedalizzazione per COVID-19, incluse le varianti Alfa e Delta, si è dimostrata associata in maniera significativa ad una ridotta probabilità di aver ricevuto la vaccinazione. Quest'associazione si è dimostrata più forte per i pazienti immunocompetenti che per gli immunocompromessi. Inoltre, anche la probabilità di morte o ventilazione meccanica al giorno 28 è risultata associata ad una ridotta probabilità di aver ricevuto il vaccino.</p> <p>Questi risultati supportano una riduzione del rischio di infezioni gravi da SARS-CoV-2 e di outcome clinico sfavorevole nei pazienti vaccinati in confronto ai pazienti non vaccinati.</p> <p>Commento: Questo studio conferma, su un numero significativo di soggetti vaccinati con vaccino a mRNA (sia Moderna che Pfizer) che il rischio di ospedalizzazione per infezioni da</p>
---	---	---

adjusted OR, 0.15; 95% CI, 0.13-0.18), including for sequenced SARS-CoV-2 Alpha (8.7% vs 51.7%; aOR, 0.10; 95% CI, 0.06-0.16) and Delta variants (21.9% vs 61.8%; aOR, 0.14; 95% CI, 0.10-0.21). This association was stronger for immunocompetent patients (11.2% vs 53.5%; aOR, 0.10; 95% CI, 0.09-0.13) than immunocompromised patients (40.1% vs 58.8%; aOR, 0.49; 95% CI, 0.35-0.69) ($P < .001$) and weaker at more than 120 days since vaccination with BNT162b2 (5.8% vs 11.5%; aOR, 0.36; 95% CI, 0.27-0.49) than with mRNA-1273 (1.9% vs 8.3%; aOR, 0.15; 95% CI, 0.09-0.23) ($P < .001$). Among 1197 patients hospitalized with COVID-19, death or invasive mechanical ventilation by day 28 was associated with decreased likelihood of vaccination (12.0% vs 24.7%; aOR, 0.33; 95% CI, 0.19-0.58).
Conclusions and Relevance Vaccination with an mRNA COVID-19 vaccine was significantly less likely among patients with COVID-19 hospitalization and disease progression to death or mechanical ventilation. These findings are consistent with risk reduction among vaccine breakthrough infections compared with absence of vaccination.

varianti Alfa e Delta, è molto maggiore nei soggetti non vaccinati rispetto a quelli vaccinati anche se questi ultimi possono essere non indenni dall'infezione.