

## Übersetzung:

Natürlich erworbene SARS-CoV-2-Immunität vs. impfinduzierte Immunität, Reinfektionen vs. Durchbruchinfektionen: eine retrospektive Kohortenstudie

Sivan Gazit, MD MA1,2\*; Roei Schlezinger, BA1; Galit Perez, MN MA2; Roni Lotan, PhD2; Asaf Peretz, MD1,3; Amir Ben-Tov, MD1,4; Esmā Herzēl, MSc2; Hillel Alapi, BA2; Dani Cohen, PhD4; Khitam Muhsen, PhD4; Gabriel Chodick, PhD MHA2,4; Tal Patalon, MD1,2

1 Kahn Sagol Maccabi (KSM) Forschungs- und Innovationszentrum, Maccabi Healthcare Services, Tel Aviv, 68125, Israel.

2 Maccabitech Institut für Forschung und Innovation, Maccabi Healthcare Services, Israel.

3 COVID-19-Station für Innere Medizin, Samson Assuta Ashdod University Hospital, Ashdod Israel.

4 Medizinische Fakultät Sackler, School of Public Health, Universität Tel Aviv, Tel Aviv, Israel.

\* Korrespondierender Autor: Sivan Gazit, gazit\_s@mac.org.il, 27 HaMared Street, Tel Aviv, 68125, Israel

## Zusammenfassung:

Die erste praxisnahe Analyse der natürlich erworbenen Immunität im Vergleich zur impfstoffinduzierten Immunität gegen SARS-CoV-2. Unsere Ergebnisse veranschaulichen, dass eine natürlich erworbene Immunität einen stärkeren Schutz vor Infektionen und symptomatischen Erkrankungen durch SARS-CoV-2 bietet als die durch den BNT162b2-Impfstoff mit zwei Dosen induzierte Immunität.

## Inhaltsangabe

### Hintergrund:

Das Nachlassen des Schutzes gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2, der durch 2 Dosen des BNT162b2-Impfstoffs verliehen wird, beginnt kurz nach der Impfung und wird innerhalb von vier Monaten erheblich. Damit ist der Einfluss einer früheren Infektion auf eine erneute SARS-CoV-2-Infektion unklar. Daher untersuchten wir den Langzeitschutz einer natürlich erworbenen Immunität (Schutz durch vorherige Infektion) im Vergleich zu einer impfstoffinduzierten Immunität.

### Methoden:

Eine retrospektive Beobachtungsstudie mit 124.500 Personen verglich zwei Gruppen: (1) SARS-CoV-2-naive Personen, die eine Zwei-Dosen-Behandlung des mRNA BNT162b2-Impfstoffs von BioNTech/Pfizer erhielten, und (2) zuvor infizierte Personen, die dies nicht getan haben geimpft. Es wurden zwei multivariate logistische Regressionsmodelle angewendet, die vier SARS-CoV-2-bezogene Endpunkte – Infektion, symptomatische Erkrankung (COVID-19), Krankenhausaufenthalt und Tod – zwischen dem 1. Juni und dem 14. August 2021, als die Delta-Variante in Israel vorherrschend war, bewerteten.

### Ergebnisse:

SARS-CoV-2-naive Impflinge hatten ein 13,06-fach (95 % KI, 8,08-21,11) erhöhtes Risiko für eine Durchbruchinfektion mit der Delta-Variante im Vergleich zu ungeimpften, zuvor infizierten Personen, wenn das erste Ereignis (Infektion oder Impfung) auftrat im Januar und Februar 2021. Das erhöhte Risiko war auch für symptomatische Erkrankungen signifikant. Wenn die Infektion zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen März 2020 und Februar 2021 erfolgen konnte, wurden Hinweise auf eine nachlassende natürlich erworbene Immunität nachgewiesen, obwohl SARS-CoV-2-naive Impflinge immer noch ein 5,96-fach (95 % KI, 4,85-7,33) erhöhtes Risiko hatten für Durchbruchinfektionen und ein 7,13-fach (95 % KI, 5,51–9,21) erhöhtes Risiko für eine symptomatische Erkrankung.

### Schlussfolgerungen:

Eine natürlich erworbene Immunität verleiht einen stärkeren Schutz gegen Infektionen und symptomatische Erkrankungen, die durch die Delta-Variante von SARS-CoV-2 verursacht werden, im Vergleich zu der durch den BNT162b2-Impfstoff mit zwei Dosen induzierten Immunität.

Schlüsselwörter:

COVID-19, SARS-CoV-2, Impfung, natürlich erworbene Immunität, impfstoffinduzierte Immunität

Einführung

Der hohe Tribut, den die SARS-CoV-2-Infektion an den globalen Gesundheits- und Gesundheitsressourcen gefordert hat, machte es dringend erforderlich, abzuschätzen, welcher Teil der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt vor COVID-19 geschützt ist, um Gesundheitsrichtlinien wie Lockdowns und Maßnahmen festzulegen um die Möglichkeit einer Herdenimmunität zu beurteilen.

Obwohl Antikörperspiegel nützlich sein könnten, um den kurzfristigen Schutz auf Bevölkerungsebene zu bewerten, gibt es bis heute noch keinen Konsens über eine evidenzbasierte Langzeitmessung zur Bewertung des Immunkorrelates des Schutzes [1]. Dieser Mangel an Schutzkorrelat hat zu unterschiedlichen Ansätzen in Bezug auf die Zuweisung von Impfstoffressourcen geführt, wie z. B. die Notwendigkeit der Impfstoffverabreichung bei genesenen Patienten.

Damit sind Hinweise auf eine nachlassende impfstoffinduzierte Immunität gegen COVID-19 aufgetaucht, [2–7] obwohl die Forschung gezeigt hat, dass diese Verringerung bei schweren Krankheiten milder ist, was bedeutet, dass geimpfte Personen sogar besser vor schweren Krankheiten geschützt sind als ungeimpfte wenn eine Durchbruchinfektion (Infektion nach Impfung) auftritt.[8] Neben der Frage des langfristigen Infektionsschutzes durch die Impfung bleibt auch unklar, inwieweit und wie lange eine vorangegangene Infektion mit SARS-CoV-2 vor einer erneuten Ansteckung schützt.

Abgesehen von dem Mangel an Studien, die den langfristigen Schutz vor einer Reinfektion untersuchen [9,10], besteht eine Herausforderung darin, eine Reinfektion im Gegensatz zu einer verlängerten Virusausscheidung zu definieren [11]. Obwohl eindeutige Fälle existieren, nämlich zwei getrennte klinische Ereignisse mit zwei unterschiedlich sequenzierten Viren, wird das Verlassen auf diese Fälle wahrscheinlich zu einer Unterschätzung der Inzidenz von Reinfektionen führen. Es wurden verschiedene Kriterien auf der Grundlage allgemein verfügbarer Informationen vorgeschlagen [12], da beispielsweise die Richtlinien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) auf zwei positive Testergebnisse der SARS-CoV-2-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) verweisen Abstand von mindestens 90 Tagen. [13]

Diese Herausforderungen und die von der CDC vorgeschlagene Lösung zu ihrer Bewältigung erfordern eine langfristige Nachverfolgung und einen kostenlosen und verfügbaren Zugang zu Tests, die weitgehend durch integrierte Gesundheitsorganisationen erleichtert werden, obwohl dies das Risiko einer Unterschätzung nicht beseitigt. Populationsbasierte Studien, die ähnliche Kriterien wie die der CDC verwendeten, zeigten eine natürlich erworbene Immunität [14,15] ohne Anzeichen einer nachlassenden Immunität für mindestens 7 Monate, obwohl der Schutz für Personen ab 65 Jahren geringer war [9].

Jetzt, da sowohl seit Beginn der Pandemie als auch seit dem Einsatz des Impfstoffs ausreichend Zeit vergangen ist, können wir den langfristigen Schutz der natürlich erworbenen Immunität im Vergleich zu dem durch den Impfstoff gewährten untersuchen. Zu diesem Zweck haben wir die Inzidenzraten von Durchbruchinfektionen mit den Inzidenzraten von Reinfektionen verglichen und dabei die zentralisierte computergestützte Datenbank von Maccabi Healthcare Services (MHS), Israels zweitgrößter Gesundheitsorganisation, genutzt.

Methoden

## Studiendesign und Population

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Die Studienpopulation umfasste MHS-Mitglieder ab 16 Jahren, die vor dem 28. Februar 2021 zweimal geimpft wurden oder die bis zum 28. Februar 2021 eine dokumentierte SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Studie umfasste nur Personen, die die BioNTech/Pfizer-mRNA BNT162b2 erhielten Impfstoff, da dieser der überwiegenden Mehrheit der israelischen Bevölkerung verabreicht wurde.

### Expositionsvariable: Studiengruppen

Die in Frage kommende Studienpopulation wurde in zwei Gruppen eingeteilt: (1) vollständig geimpfte und SARS-CoV-2-naive Personen, nämlich MHS-Mitglieder, die bis zum 28. Februar 2021 zwei Dosen des mRNA-BNT162b2-Impfstoffs von BioNTech/Pfizer erhielten, bis zum Ende des Studienzeitraums keine dritte Dosis erhielten und bis zum 1. Juni 2021 kein positives PCR-Testergebnis hatten; und (2) ungeimpfte, zuvor infizierte Personen, nämlich MHS-Mitglieder, bei denen bis zum 28. Februar 2021 ein positiver SARS-CoV-2-PCR-Test aufgezeichnet wurde und die bis zum Ende des Studienzeitraums nicht geimpft worden waren. Die vollständig geimpfte Gruppe war die Vergleichs-(Referenz-)Gruppe in unserer Studie.

### Abhängigen Variablen

Wir bewerteten vier SARS-CoV-2-bezogene Endpunkte: dokumentierte PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19, COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalt und Tod. Die Ergebnisse wurden während des Nachbeobachtungszeitraums vom 1. Juni bis 14. August 2021 ausgewertet, was der Zeit entsprach, in der die Delta-Variante (B.1.617.2) in Israel dominant wurde, [18] vor der Verbreitung der Omicron-Variante.

### statistische Analyse

Zwei Modelle wurden angewendet, um vier SARS-CoV-2-bezogene Endpunkte als abhängige Variablen zu bewerten, während die Studiengruppen die wichtigsten unabhängigen Variablen waren. In beiden Modellen schätzten wir die natürlich erworbene Immunität gegenüber der impfstoffinduzierten Immunität für jedes Ergebnis, indem wir eine logistische Regression anwendeten, um das Odds Ratio (OR) zwischen den beiden Gruppen mit den zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (CIs) zu berechnen. Die Ergebnisse wurden dann um zugrundeliegende Komorbiditäten angepasst, darunter Fettleibigkeit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck, chronische Nierenerkrankungen, Krebs und Immunsuppression. Zusätzlich haben wir für jedes Modell eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der E-Wert-Metrik durchgeführt, um die potenzielle Robustheit eines nicht gemessenen Störfaktors zu bewerten. [25] Der E-Wert ist definiert als die Mindeststärke der Assoziation, die ein nicht gemessener Confounder sowohl mit der Exposition als auch mit dem Ergebnis aufweisen müsste, um eine spezifische Exposition-Ergebnis-Assoziation vollständig zu erklären, abhängig von den gemessenen Kovariaten. [26]

### Modell 1 – zuvor infizierte vs. geimpfte Personen, mit Übereinstimmung für den Zeitpunkt des ersten Ereignisses

In Modell 1 untersuchten wir die natürlich erworbene Immunität und die impfstoffinduzierte Immunität, indem wir die Wahrscheinlichkeit von SARS-CoV-2-bedingten Folgen zwischen zuvor infizierten Personen, die nie geimpft wurden, mit vollständig geimpften SARS-CoV-2-naiven Personen verglichen. Diese Gruppen wurden im Verhältnis 1:1 nach Alter, Geschlecht, GSA und Zeitpunkt des ersten Ereignisses abgeglichen. Das erste Ereignis (die vorläufige Exposition) war entweder der Zeitpunkt der Verabreichung der zweiten Dosis des Impfstoffs oder der Zeitpunkt der dokumentierten Infektion mit SARS-CoV-2 (ein positives PCR-Testergebnis), die beide zwischen dem 1. Januar 2021 und Februar auftraten 28, 2021. Dabei passten wir die Zeit der „Immunaktivierung“ beider Gruppen an und

untersuchten den Langzeitschutz, wenn eine Impfung oder Infektion im gleichen Zeitraum stattfand. Das dreimonatige Intervall zwischen der Exposition und dem Ergebnis wurde eingeführt, um Reinfektionen (im Gegensatz zu einer verlängerten Virusausscheidung) zu erfassen, indem die 90-Tage-Richtlinie der CDC befolgt wurde.

Modell 2 – zuvor infizierte vs. geimpfte Personen, ohne Übereinstimmung für den Zeitpunkt des ersten Ereignisses

In Modell 2 verglichen wir die SARS-CoV-2-naiven Impflinge mit ungeimpften und zuvor infizierten Personen, wobei wir absichtlich nicht den Zeitpunkt des ersten Ereignisses (Exposition) (d. h. entweder Impfung oder Infektion) abglichen, um die impfstoffinduzierte Immunität zu vergleichen gegen natürlich erworbene Immunität, unabhängig vom Zeitpunkt der Infektion. Daher wurde die Übereinstimmung in einem Verhältnis von 1:1 allein basierend auf Alter, Geschlecht und GSA durchgeführt. Ähnlich wie bei Modell 1 musste jedes Ereignis (Impfung oder Infektion) bis zum 28. Februar eintreten, um das 90-Tage-Intervall zu berücksichtigen. Die vier SARS-CoV-2-Studienergebnisse waren für dieses Modell gleich und wurden während derselben Nachbeobachtungszeit ausgewertet.

Zusätzlich schlossen wir eine Sensitivitätsanalyse ein, die sich mit dem Zeitpunkt der Impfung befasste. Da Personen mit chronischen Krankheiten hauptsächlich zwischen Dezember und Februar geimpft wurden, führten wir das gleiche Design von Modell 2 durch, diesmal mit den später Geimpften, zwischen März und April 2021, und verglichen daher die SARS-CoV-2-naiven März- und April-Impflinge mit diesen ungeimpft und zuvor infiziert zu einem beliebigen Zeitpunkt bis zum 28. Februar 2021 (um das 90-Tage-Intervall zu berücksichtigen).

Schließlich führten wir ein alternatives Analysemodell durch, um die mögliche Selektionsverzerrung anzugehen, die vorschreibt, dass zuvor infizierte Personen bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums nicht geimpft werden und dass geimpfte Personen die Auffrischimpfung (dritte) Dosis nicht erhalten haben zu diesem Zeitpunkt, als die Auffrischimpfungskampagne am 31. Juli 2021 begann. Daher haben wir eine Cox-Proportional-Hazards-Regression angewendet, um die Hazard Ratio (HR) von SARS-CoV-2-Infektionen und symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen zwischen dem zu berechnen Gruppen mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (CIs). Der Impfstatus der Teilnehmer wurde am 1. Juni (Beginn des Nachbeobachtungszeitraums) bestimmt, und für jede Person endete die Nachbeobachtung zum frühesten der folgenden Ereignisse: Testergebnis (Infektion oder symptomatische Infektion), Impfung (entweder eine erste Dosis für Mitglieder der zuvor infizierten Gruppe oder eine dritte Dosis für diejenigen in der geimpften Gruppe) oder das Ende des Nachbeobachtungszeitraums. Dasselbe Matching wurde angewendet, ebenso wie eine Anpassung für dieselben Variablen.

Die Analysen wurden mit Python Version 3.73 mit dem Paket statsmodels durchgeführt.  $P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

#### Ethik-Erklärung

Diese Studie wurde vom MHS (Maccabi Healthcare Services) Institutional Review Board (IRB) genehmigt. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie verzichtete der IRB auf die Einverständniserklärung und alle identifizierenden Details der Teilnehmer wurden vor der Computeranalyse entfernt.

#### Ergebnisse

Insgesamt kamen 673.676 MHS-Mitglieder ab 16 Jahren für die Studiengruppe der vollständig geimpften SARS-CoV-2-naiven Personen und 62.883 für die Studiengruppe der ungeimpften, zuvor

infirmierten Personen in Frage (Abbildung S1). Von den seit Beginn der Pandemie bis Februar 2021 vorinfirmierten Personen, die möglicherweise für die Studiengruppe der ungeimpften und vorinfirmierten Personen in Frage gekommen wären, wurden 693 Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 verzeichnet. Das mittlere Todesalter betrug 78 (SD-12), 90 % der Todesfälle waren bei den über 60-Jährigen zu verzeichnen.

Modell 1 – zuvor infirmierte vs. geimpfte Personen, mit Übereinstimmung für den Zeitpunkt des ersten Ereignisses

In Modell 1 haben wir 16.215 Personen in jeder Gruppe zusammengebracht. Insgesamt waren die demografischen Merkmale zwischen den Gruppen ähnlich, mit einigen Unterschieden in ihrem Komorbiditätsprofil (Tabelle 1, Modell 1).

Während der Nachbeobachtungszeit wurden 257 Fälle einer SARS-CoV-2-Infektion registriert, davon 238 in der geimpften Gruppe (Durchbruchinfektionen) und 19 in der zuvor infirmierten Gruppe (Reinfektionen) (Abbildung S2). Nach Bereinigung um Komorbiditäten fanden wir ein statistisch signifikantes 13,06-fach (95 % KI, 8,08 bis 21,11) erhöhtes Risiko für eine Durchbruchinfektion im Vergleich zu einer Reinfektion ( $P < 0,001$ ). Abgesehen vom Alter  $\geq 60$  Jahre gab es keinen statistischen Beleg dafür, dass eine der untersuchten Komorbiditäten das Infektionsrisiko im Nachbeobachtungszeitraum signifikant beeinflusste (Tabelle 2). Um den Zusammenhang mit höherem Alter weiter zu charakterisieren, fügten wir eine Interaktionsanalyse hinzu, die einen statistisch nicht signifikanten ( $P = 0,79$ ) Interaktionsbegriff für Alter  $\geq 60$  Jahre, Impfung und Infektionsrisiko ergab.

Der E-Wert für die Durchbruchinfektion betrug 16,52 (und 26,51 für die untere Grenze des KI). Somit könnte ein nicht gemessener Confounder, der nicht im Regressionsmodell enthalten ist und sowohl mit einer Impfung mit zwei Dosen als auch mit einem Durchbruchinfektionsergebnis mit einem OR von 25,61 verbunden ist, die untere Konfidenzgrenze wegerklären, ein schwächerer Confounder jedoch nicht.

Was symptomatische SARS-COV-2-Infektionen während des Nachbeobachtungszeitraums betrifft, wurden 199 Fälle registriert, davon 191 in der geimpften Gruppe und 8 in der zuvor infirmierten Gruppe. Die Symptome für alle Analysen wurden bei 90 % der Patienten innerhalb von 5 Tagen nach dem positiven RT-PCR-Test in der zentralen Datenbank erfasst und umfassten hauptsächlich Fieber, Husten, Atembeschwerden, Durchfall, Geschmacks- oder Geruchsverlust, Myalgie, Schwäche, Kopfschmerzen und Halsschmerzen. Nach Anpassung an Komorbiditäten fanden wir ein 27,02-faches Risiko (95 % KI, 12,7 bis 57,5) für eine symptomatische Durchbruchinfektion im Gegensatz zu einer symptomatischen Reinfektion ( $P < 0,001$ ) (Tabelle S1). Keine der Kovariaten war signifikant, außer für das Alter  $\geq 60$  Jahre.

Die Sensitivitätsanalysen, die um die Testhäufigkeit von Einzelpersonen als Proxy für das Suchverhalten nach Gesundheitsversorgung angepasst wurden, veränderten die Ergebnisse (ergänzende Daten).

Es wurden acht Fälle von COVID-19-bedingten Krankenhauseinweisungen erfasst, die alle in der geimpften Gruppe und. In unseren Kohorten wurden keine COVID-19-bedingten Todesfälle verzeichnet.

Modell 2 – zuvor infirmierte vs. geimpfte Personen, ohne Übereinstimmung für den Zeitpunkt des ersten Ereignisses

In Modell 2 haben wir 46.035 Personen in jeder der Gruppen (zuvor infirmiert vs. geimpft) abgeglichen (Tabelle 1).

Abbildung 1 zeigt die zeitliche Verteilung der Erstinfektion bei erneut infirmierten Personen.

Beim Vergleich der geimpften Personen mit den zuvor Infizierten zu einem beliebigen Zeitpunkt (einschließlich im Jahr 2020) stellten wir fest, dass während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums 748 Fälle einer SARS-CoV-2-Infektion erfasst wurden, von denen 640 in der geimpften Gruppe waren (Durchbruch Infektionen) und 108 in der zuvor infizierten Gruppe (Reinfektionen). Nach Bereinigung um Komorbiditäten konnte ein 5,96-fach erhöhtes Risiko (95 % KI, 4,85 bis 7,33) erhöhtes Risiko für eine Durchbruchinfektion im Vergleich zu einer Reinfektion beobachtet werden ( $P < 0,001$ ) (Tabelle 3). Abgesehen von SES-Level und  $\text{Alter} \geq 60$ , die auch in diesem Modell signifikant blieben, gab es keinen statistischen Beweis dafür, dass eine der Komorbiditäten das Infektionsrisiko signifikant beeinflusste. Der E-Wert für die Durchbruchinfektion betrug 22,1 (und 7,29 für die untere Grenze des KI).

Insgesamt wurden 552 symptomatische Fälle von SARS-CoV-2 erfasst, 484 in der geimpften Gruppe und 68 in der zuvor infizierten Gruppe. Es bestand ein 7,13-fach (95 % KI, 5,51 bis 9,21) erhöhtes Risiko für eine symptomatische Durchbruchinfektion als für eine symptomatische Reinfektion (Tabelle S2). Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit COVID-19 traten in 1 bzw. 19 der Reinfektions- und Durchbruchinfektionsgruppen auf. Es wurden keine Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 verzeichnet. Ähnlich wie bei Modell 1 veränderte eine Sensitivitätsanalyse, die an die Testhäufigkeit angepasst wurde, das OR für Infektionen oder symptomatische Infektionen nicht wesentlich (ergänzende Daten).

Eine zweite Sensitivitätsanalyse berücksichtigte den Zeitpunkt der Impfung. Wir haben 46.818 Personen in jeder Gruppe abgeglichen (zuvor infizierte vs. später geimpfte Personen, nämlich diejenigen, die zwischen März und April 2021 geimpft wurden) (Tabelle S7). Beim Vergleich der späteren Geimpften mit den zuvor Infizierten wurden zu irgendeinem Zeitpunkt (ab 2020) 570 SARS-CoV-2-Infektionsfälle erfasst, davon 463 in der März-April-Geimpften-Gruppe (Durchbruchinfektionen) und 107 in der Vorinfizierten-Gruppe (Reinfektionen). Nach Bereinigung um Komorbiditäten konnte ein 4,63-fach erhöhtes Risiko (95 % KI, 3,53 bis 5,38) für eine Durchbruchinfektion im Gegensatz zu einer Reinfektion beobachtet werden (Tabelle S8). Was symptomatische Fälle betrifft, so gab es ein 6,67-fach (95 % KI, 4,9 bis 9,06) erhöhtes Risiko für eine symptomatische Durchbruchinfektion als für eine symptomatische Reinfektion (Tabelle S9). Es gab 7 Fälle von Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit COVID-19, davon 4 unter den im April/März geimpften Personen und 3 unter den zuvor Infizierten. Schließlich ergab die Sensitivitätsanalyse, die ein alternatives Modell (Cox-Proportional-Hazards-Regression) umfasste, ähnliche Ergebnisse (Ergänzende Daten).

## Diskussion

Dies ist die größte reale Beobachtungsstudie, die die natürlich erworbene Immunität, die durch eine frühere SARS-CoV-2-Infektion erlangt wurde, mit der impfstoffinduzierten Immunität vergleicht, die durch den BNT162b2-mRNA-Impfstoff gewährt wird. Unsere große Kohorte, die durch Israels rasche Einführung der Massenimpfkampagne ermöglicht wurde, ermöglichte es uns, das Risiko einer zusätzlichen Infektion – entweder eine Durchbruchinfektion bei geimpften Personen oder eine erneute Infektion bei zuvor infizierten Personen – über einen längeren Zeitraum als bisher beschrieben zu untersuchen.

Unsere Analyse zeigt, dass SARS-CoV-2-naive Impflinge ein 13,06-fach erhöhtes Risiko für eine Durchbruchinfektion mit der Delta-Variante hatten im Vergleich zu zuvor Infizierten, als das erste Ereignis (Infektion oder Impfung) im Januar und Februar 2021 auftrat ein erhöhtes Risiko war auch für eine symptomatische Erkrankung signifikant.

Um die Forschungsfrage zu erweitern, um das Ausmaß des Phänomens zu untersuchen, haben wir zugelassen, dass die erste Infektion zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen März 2020 und Februar 2021 (als in Israel verschiedene Varianten dominierten) stattfand, im Vergleich zu einer Impfung nur im Januar und Februar 2021. Obwohl die Ergebnisse auf eine schwindende natürlich erworbene Immunität gegen die Delta-Variante hindeuten könnten, haben die Geimpften immer noch

ein 5,96-fach erhöhtes Risiko für eine Durchbruchinfektion und ein 7,13-fach erhöhtes Risiko für eine symptomatische Erkrankung im Vergleich zu den zuvor Infizierten. SARS-CoV-2-naive Impfungen hatten mehr COVID-19-bezogene Krankenhausaufenthalte im Vergleich zu denen, die zuvor infiziert waren, obwohl die Zahlen zu klein sind, um eine statistische Signifikanz zu bestimmen. Wichtig ist, dass in keiner der beiden Gruppen COVID-19-bedingte Todesfälle verzeichnet wurden.

Der vorteilhafte Schutz durch natürlich erworbene Immunität, den diese Analyse zeigt, könnte durch die umfassendere Immunantwort auf die SARS-CoV-2-Proteine erklärt werden als durch die durch den Impfstoff verliehene Anti-Spike-Protein-Immunaktivierung [27,28]. Da jedoch ein Korrelat des Schutzes noch bewiesen werden muss [1,29], einschließlich der Rolle der B-Zell-[30] und T-Zell-Immunität[31,32], bleibt dies eine Hypothese. Unsere Studie stimmt mit dem CDC-Bericht überein, [10] der Kohorten in Kalifornien und New York untersuchte und zeigte, dass der durch Infektionen verursachte Schutz während der Delta-Periode größer war als die durch Impfstoffe verursachte Immunität. Der Bericht zeigt einen gegenteiligen Trend während der vorangegangenen Phase der Alpha-Dominanz; Eine wesentliche Einschränkung, die auch von den Forschern dieses Berichts angesprochen wurde, betrifft jedoch das Fehlen einer Berücksichtigung der unterschiedlichen Zeiten seit der Impfung, was das Ergebnis verzerren könnte, insbesondere in den frühen Stadien der Nachsorge.

Unsere Studie hat mehrere Einschränkungen. Erstens, da die Delta-Variante während des Ergebniszeitraums der dominierende Stamm in Israel war, kann der verringerte Langzeitschutz des Impfstoffs im Vergleich zu dem, der durch eine frühere Infektion gewährt wurde, nicht gegen andere Stämme, einschließlich Omicron, festgestellt werden. Zweitens befasste sich unsere Analyse mit dem Schutz, der ausschließlich durch den mRNA-BNT162b2-Impfstoff von BioNTech/Pfizer gewährt wird, und befasst sich daher nicht mit anderen Impfstoffen oder dem Langzeitschutz nach einer dritten Dosis, eine Bewertung, die vor der Durchführung möglicherweise mehr Daten erfordert. Da es sich um eine reale Beobachtungsstudie handelt, bei der das PCR-Screening nicht nach einem voreingestellten Protokoll durchgeführt wurde, unterschätzen wir möglicherweise asymptomatische Infektionen, da diese Personen häufig nicht getestet werden. Eine damit zusammenhängende Sorge ist, dass die Häufigkeit der PCR-Tests zwischen den Gruppen unterschiedlich war, was bedeutet, dass eine Gruppe während der Pandemie ein unterschiedliches gesundheitssuchendes Verhalten zeigte und daher möglicherweise häufiger diagnostiziert als stärker infiziert wird. Um dieser potenziellen Erkennungsverzerrung entgegenzuwirken, haben wir eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Anzahl der während der Pandemie durchgeführten PCR-Tests als Stellvertreter für das Gesundheitssuchverhalten im Zusammenhang mit COVID-19 angepasst wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass diese Anpassung die Ergebnisse nicht veränderte. Darüber hinaus verdient es die Analyse, sich mit dem potenziellen Survivorship-Bias zu befassen, der für den stärkeren Schutz der ungeimpften, zuvor infizierten Gruppe verantwortlich sein könnte. Wie in den Ergebnissen angegeben, wurde die COVID-19-bedingte Sterblichkeit in dieser Gruppe (vor dem Ergebniszeitraum) auf etwa 1 % bei einem Durchschnittsalter von 78 Jahren geschätzt. Daher scheint es den erheblichen Schutz, den eine natürliche Infektion in den verschiedenen Altersgruppen bietet, insgesamt nicht zu berücksichtigen. Da außerdem Personen mit chronischen Erkrankungen hauptsächlich zwischen Dezember und Februar geimpft wurden, muss eine Verwechslung nach Indikation berücksichtigt werden; Obwohl sich die Gruppen in ihrem Komorbiditätsprofil etwas unterscheiden, hatte die Anpassung um Fettleibigkeit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Krebs und Immunsuppression nur einen geringen Einfluss auf die geschätzte Wirkung im Vergleich zum nicht angepassten OR. Daher ist eine verbleibende Verfälschung durch nicht gemessene Faktoren unwahrscheinlich. Um dennoch zu beurteilen, ob der Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen Infektion oder Impfung und einer nachfolgenden Infektion (Durchbruch- oder Reinfektion) auf nicht gemessenes Confounding, z. nach unterschiedlichem Gruppenverhalten (z. B. soziale Distanzierung und Maskentragen) berechneten wir den E-Wert für eine nicht gemessene Verwechslung. Der E-Wert für beide Modelle deutete darauf hin, dass nur eine sehr starke Assoziation zwischen der Gruppe (geimpfte vs. zuvor infizierte Personen) und dem Verhalten

bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsversorgung sowie dem Verhalten bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsversorgung und dem Ergebnis einer nachfolgenden Infektion (Durchbruch oder Reinfektion) ausschlaggebend wäre für alle beobachteten Zusammenhänge zwischen der Impfung rekonvaleszenter Patienten und ihrem reduzierten Risiko einer Reinfektion.

Um dieses Problem weiter anzugehen, haben wir eine andere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der wir das gleiche Design wie in Modell 2 implementiert haben und die zuvor Infizierten zu einem beliebigen Zeitpunkt mit späteren Impfungen verglichen haben, nämlich denjenigen, die die zweite Dosis zwischen März und April 2021 abgeschlossen haben. Dieses Mal Die letztere Gruppe hatte etwas mehr Komorbiditäten als die zuvor Infizierten, obwohl auch hier keine signifikanten Auswirkungen festgestellt wurden. Die Ergebnisse deuten auf ein Nachlassen der impfstoffinduzierten Immunität gegen die Delta-Variante hin und weisen immer noch auf ein erhöhtes Risiko der Geimpften hin. Diese später Geimpften haben ein 4,63-fach erhöhtes Risiko für eine Durchbruchinfektion und ein 6,67-fach erhöhtes Risiko für eine symptomatische Erkrankung im Vergleich zu den zuvor Infizierten. Schließlich wurde die zweite Dosis gemäß den israelischen Vorschriften innerhalb von 21 bis 28 Tagen nach der ersten Dosis verabreicht, wir konnten nicht beurteilen, ob ein längeres Intervall zwischen den Dosen die Wirksamkeit beeinträchtigt. Diese Analyse zeigte, dass eine natürlich erworbene Immunität einen länger anhaltenden und stärkeren Schutz gegen Infektionen und symptomatische Erkrankungen aufgrund der Delta-Variante von SARS-CoV-2 bietet, verglichen mit der durch den Impfstoff mit zwei Dosen BNT162b2 induzierten Immunität.

#### ANMERKUNGEN

Finanzierung: Für das Projekt gab es keine Drittmittel.

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Verweise

1. Krammer F. Ein Schutzkorrelat für SARS-CoV-2-Impfstoffe wird dringend benötigt. *Nat Med* 2021; 27:1147–1148.
2. Mizrahi B., Lotan R., Kalkstein N., et al. Korrelation von SARS-CoV-2-Durchbruchinfektionen mit der Zeit bis zur Impfung. *Nat Commun* 2021; 12:1–5.
3. Chemaitelly H., Tang P., Hasan MR., et al. Nachlassender BNT162b2-Impfstoffschutz gegen eine SARS-CoV-2-Infektion in Katar. *N Englisch J Med* 2021; 385:e83.
4. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Schutz des BNT162b2-Impfstoff-Boosters gegen Covid-19 in Israel. *N Englisch J Med* 2021; 385:1393–1400.
5. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Nachlassende humorale Immunantwort auf den BNT162b2-Covid-19-Impfstoff über 6 Monate. *N Englisch J Med* 2021; 385:e84.
6. Levine-Tiefenbrun, M., Yelin, I., Alapi, H., et al. Viruslasten von Durchbruchinfektionen der Delta-Variante von SARS-CoV-2 nach Impfung und Auffrischimpfung mit BNT162b2. *Nat Med* 2021; :1–3.
7. Levine-Tiefenbrun, M., Yelin, I., Alapi, H., et al. Nachlassen der Wirksamkeit von SARS-CoV-2-Boostern zur Reduzierung der Viruslast. *medRxiv* 2021; :2021.12.27.21268424. Verfügbar unter: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268424v1>. Abgerufen am 5. Januar 2022.
8. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, et al. Nachhaltige Wirksamkeit von Pfizer-BioNTech- und Moderna-Impfstoffen gegen COVID-19-assoziierte Krankenhausaufenthalte bei Erwachsenen – USA, März–Juli 2021. *Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1156.
9. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Bewertung des Schutzes vor einer Reinfektion mit SARS-CoV-2 unter 4 Millionen PCR-getesteten Personen in Dänemark in 2020: eine Beobachtungsstudie auf Bevölkerungsebene. *Lanzette* 2021; 397: 1204–1212.
10. León TM, Dorabawila V, Nelson L, et al. COVID-19-Fälle und Krankenhausaufenthalte nach COVID-19-Impfstatus und früherer COVID-19-Diagnose – Kalifornien und New York, Mai–November 2021. Centers for Disease Control MMWR Office, 2022. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e1.htm>. Abgerufen am 9. Februar 2022.



11. Iwasaki A. Was Reinfektionen für COVID-19 bedeuten. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:3–5.
12. Tomassini S, Kotecha D, Bird PW, Folwell A, Biju S, Tang JW. Festlegung der Kriterien für eine SARS-CoV-2-Reinfektion – sechs mögliche Fälle. *J Infect* 82:282. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC7422822/>. Abgerufen am 15. Januar 2022.
13. Reinfektion. 2020. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reinfection.html>. Abgerufen am 28. Dezember 2021.
14. G. Perez, T. Banon, S. Gazit et al. Ein Verhältnis von 1 zu 1000 SARS-CoV-2-Reinfektionen bei Mitgliedern eines großen Gesundheitsdienstleisters in Israel: ein vorläufiger Bericht. 2021. Verfügbar unter: <http://medrxiv.org/content/early/2021/03/08/2021.03.06.21253051.abstract>. Abgerufen am 28. Dezember 2021.
15. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antikörperstatus und Inzidenz einer SARS-CoV-2-Infektion bei Beschäftigten im Gesundheitswesen. *N Englisch J Med* 2021; 384: 533–540. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034545>. Abgerufen am 15. März 2021.
16. Rossman H., Shilo S., Meir T., Gorfine M., Shalit U., Segal E. COVID-19-Dynamik nach einem nationalen Impfprogramm in Israel. *Nat Med* 2021; 27:1055–1061.
17. Israel wird die COVID-Testregeln angesichts der raschen Verbreitung der Omicron-Variante und der steigenden Nachfrage überarbeiten. Verfügbar unter: <https://www.haaretz.com/israel-news/israel-to-revise-covid-testing-rules-amid-rapid-spread-of-omicron-variant-1.10509532>. Abgerufen am 1. Februar 2022.
18. SARS-CoV-2-Varianten in analysierten Sequenzen, Israel. Verfügbar unter: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-variants-area?country=~ISR>. Zugriff am 30. Dezember 2021.
19. Shalev V., Chodick G., Goren I., Silber H., Kokia E., Heymann AD. Die Verwendung eines automatisierten Patientenregisters zur Verwaltung und Überwachung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und damit verbundenen Ergebnissen in einer großen Gesundheitsorganisation. *Int. J. Cardiol* 2011; 152:345–349.
20. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E. Prävalenz und Faktoren im Zusammenhang mit resistenter Hypertonie in einer großen Gesundheitsorganisation in Israel. *Bluthochdruck* 2014; 64:501–507.
21. Chodick G, Heymann AD, Shalev V, Kookia E. Die Epidemiologie von Diabetes in einem großen israelischen HMO. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:1143–1146.
22. Coresh J., Turin TC, Matsushita K., et al. Rückgang der geschätzten glomerulären Filtrationsrate und des daraus resultierenden Risikos einer Nierenerkrankung im Endstadium und Mortalität. *JAMA - J Am Med Assoc* 2014; 311:2518–2531.
23. Israelisches Nationales Krebsregister. Verfügbar unter: <https://www.health.gov.il/English/MinistryUnits/HealthDivision/lcdc/lcr/Pages/default.aspx>. Abgerufen am 28. Dezember 2021.
24. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Abnehmende Immunität nach dem BNT162b2-Impfstoff in Israel. *N Englisch J Med* 2021; 385:e85.
25. VanderWeele TJ. Sind Grönland, Ioannidis und Poole gegen die Cornfield-Bedingungen? Eine Verteidigung des E-Wertes. *Int J Epidemiol* 2021; :dyab218.
26. Van Der Weele TJ, Ding P. Sensitivitätsanalyse in der Beobachtungsforschung: Einführung des E-Werts. *Ann Intern Med* 2017; 167:268–274.
27. Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. *Impfstoffe* 2021; 9:147. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC7918810/>. Abgerufen am 15. März 2021.
28. Sette A, Crotty S. Leading Edge Adaptive Immunität gegen SARS-CoV-2 und COVID-19. *Zelle* 2021; 184:861–880. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>. Abgerufen am 21. August 2021.
29. Chia WN, Zhu F., Ong SWX, et al. Dynamik von SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörperantworten und Dauer der Immunität: eine Längsschnittstudie. *Die Lanzettenmikrobe* 2021; 2:e240–e249. Verfügbar unter: <http://www.thelancet.com/article/S2666524721000252/fulltext>. Abgerufen am 14. August 2021.
30. A. Cho, F. Muecksch, D. Schaefer-Babajew, et al. Antikörperentwicklung nach SARS-CoV-2-mRNA-Impfung. *bioRxiv* 2021; :2021.07.29.454333. Verfügbar unter: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.454333v1>. Abgerufen am 21. August 2021.

31. Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, et al. Die Längsschnittanalyse zeigt ein dauerhaftes und breites Immungedächtnis nach einer SARS-CoV-2-Infektion mit anhaltenden Antikörperantworten und B- und T-Gedächtniszellen. *Zellberichte Med* 2021; 2.
32. Lu Z, Laing ED, Pena-Damata J, et al. Dauerhaftigkeit von SARS-CoV-2-spezifischen T-Zell-Antworten 12 Monate nach der Infektion. *bioRxiv* 2021; :2021.08.11.455984. Verfügbar unter: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.455984v1>. Abgerufen am 21. August 2021.