

Breve rapporto di ricerca: impatto della vaccinazione sulle risposte anticorpali e sulla mortalità da COVID-19 grave

Aggiornato

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

Risultati: mentre i tassi di mortalità erano del 36% (n=25) e del 27% (n=15) per i pazienti non-COVID-19 NVax e Vax, rispettivamente, nei pazienti COVID-19 i tassi di mortalità erano del 37% (NVax, n=89) e del 70% (Vax, n=23). Tra i pazienti COVID-19, il tasso di mortalità era significativamente più alto tra i pazienti Vax vs. NVax ($p=0,002$). Anche il punteggio dell'indice di comorbidità (CCI) di Charlson è stato significativamente più alto tra i pazienti Vax vs. NVax COVID-19. Tuttavia, il rischio di mortalità è rimasto significativamente più alto ($p=0,02$) quando abbiamo confrontato i pazienti COVID-19 Vax rispetto a NVax con un punteggio CCI simile, suggerendo che fattori aggiuntivi possono aumentare il rischio di mortalità. Livelli più elevati di SARS-CoV-2 Abs sono stati notati tra i sopravvissuti, suggerendo il loro ruolo protettivo. Abbiamo osservato una tendenza all'aumento dell'IgG4 Ab totale, che promuove la tolleranza immunitaria, nei pazienti Vax vs. NVax nella settimana 3.

Introduzione

La pandemia di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) ha presentato numerose sfide e minacce per la salute, in particolare per gli individui con comorbidità (1). La vaccinazione contro il COVID-19 ha conferito una protezione diffusa contro le malattie gravi, con tassi di ospedalizzazione significativamente ridotti per le persone completamente vaccinate in tutti i dati demografici studiati (2, 3). Inizialmente, i vaccini erano prioritari per le

popolazioni ad alto rischio (anziane e quelle con comorbidità); tuttavia, le prove emergenti suggeriscono che la vaccinazione potrebbe non trarre beneficio o potrebbe anche rappresentare un rischio aggiuntivo per i sottoinsiemi di pazienti, evidenziando la necessità di ulteriori indagini (4, 5). Qui, abbiamo studiato l'impatto dei vaccini mRNA COVID-19 sulla protezione contro l'insufficienza respiratoria acuta (ARF) associata al COVID-19 nel contesto delle risposte degli anticorpi SARS-CoV-2 (Ab). Inoltre, abbiamo valutato se il preesistente coronavirus del raffreddore comune (CCCoV) Ab potrebbe alterare la patogenesi del COVID-19.

Materiali e metodi

Abbiamo ottenuto campioni di plasma in banca dall'Ohio State University Intensive Care Unit Registry (BuckICU) raccolti da individui ricoverati negli ospedali dell'Ohio State University (OSU) da maggio 2020 a novembre 2022. Questo biorepository raccoglie campioni biologici longitudinali e dati clinici associati da pazienti ospedalizzati risultati positivi al COVID-19 (tramite RT-PCR) e all'insufficienza respiratoria non COVID-19 di varia gravità. In particolare, la coorte è arricchita per i pazienti critici ricoverati nell'unità di terapia intensiva (ICU). La raccolta del plasma, lo sviluppo e la convalida del test immunoassorbente enzimatico (ELISA) e i protocolli ELISA sono dettagliati nel nostro recente studio (6).

Un totale di 152 pazienti adulti (18+ anni) di entrambi i sessi sono stati arruolati, compresi i pazienti infetti da SARS-CoV-2 (n=112, 74%) e non infetti (n=40, 26%). Dei 40 pazienti non COVID, un totale di 15 (38%) pazienti sono stati vaccinati (Vax), 25 (62%) non sono stati vaccinati (NVax). Su 112 pazienti infetti da SARS-CoV-2, 23 pazienti (20%) sono stati vaccinati contro la SARS-CoV-2 (Vax), mentre i restanti 89 individui (80%) non lo erano (NVax). Dei 23 pazienti Vax, il 26% (6 pazienti) aveva ricevuto 3 dosi di vaccino, il 30% (7 pazienti) aveva ricevuto 2 dosi (BNT162b2/mRNA-1273), il 5% (1 paziente) aveva ricevuto 2 dosi di un vaccino non specificato (SARS-CoV-2) e il 9% (2 pazienti) ha ricevuto

Ad26. Vaccino COV2-S almeno due settimane prima del ricovero in ospedale. Il trenta per cento (7 pazienti) aveva ricevuto serie di vaccini incomplete prima del ricovero in ospedale. Pertanto, la maggior parte dei pazienti in questa coorte ha ricevuto vaccini mRNA. I dati comparativi sulle variabili demografiche/cliniche sono dettagliati nella tabella supplementare 1. 4-40 pazienti COVID-19 sono stati ricoverati prima dell'introduzione del vaccino, mentre dopo il lancio del vaccino sono stati ricoverati 23 pazienti Vax e 43 NVax COVID-19 (Figura 1).

Figura 1

Figura 1 Numeri di pazienti positivi alla SARS-CoV-2 di Vax e NVax arruolati tra maggio 2020 e novembre 2022, prima (maggio 2020 - metà dicembre 2020) e dopo (dopo metà dicembre 2020) il lancio del vaccino. La linea verticale verde indica il momento dell'autorizzazione all'uso del vaccino per 65+/popolazioni vulnerabili (17 dicembre 2020).

Il punteggio dell'indice di comorbidità di Charlson (CCI, il punteggio calcolato da un indice ponderato consisteva nell'età e nel numero/gravità delle malattie di comorbidità) è stato utilizzato per confrontare i pazienti Vax vs. NVax. Utilizzando protocolli ELISA precedentemente stabiliti (6), abbiamo misurato i livelli di CCCoV/SARS-CoV-2 Ab nel plasma di questa coorte. Inoltre, abbiamo usato IgG4 ELISA umano (Invitrogen, catalogo #BMS2095) seguendo le istruzioni del produttore e abbiamo confrontato le concentrazioni totali di IgG4 Ab tra i pazienti Vax (n=20) e NVax (n=20) in tre diversi punti temporali (settimana 1, settimana 2 e settimana 3).

La maggior parte delle analisi statistiche sono state eseguite utilizzando PRISM 10 (GraphPad). Per l'analisi statistica l'analisi di sopravvivenza di Kaplan Meier è stata condotta utilizzando R studio. Il test *post hoc* di Mann-Whitney e Kruskal-Wallis è stato utilizzato per confrontare i valori non accoppiati. Il test esatto di Fisher è stato utilizzato per i dati supplementari della tabella 1. Il livello di significatività di 0,05 è stato

utilizzato per determinare la significatività; * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$.

Risultati

Nella nostra coorte di pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale tra maggio 2020 e novembre 2022, abbiamo accumulato 112 individui, tra cui Vax 23 e 89 individui NVax. Dei 66 pazienti ricoverati in ospedale con grave COVID-19 tra dicembre 2020 e novembre 2022 (dopo che i vaccini sono diventati disponibili), 23 erano Vax e 43 erano NVax (Figura 1). È interessante notare che la mortalità tra i pazienti Vax in questa coorte è stata del 70% rispetto al 37% nel gruppo NVax, e il tasso di sopravvivenza globale è stato ~2 volte superiore nei pazienti NVax ($p=0,0086$, Tabella supplementare 1). Poiché c'era solo 1 paziente Vax COVID-19 nella fascia di età più giovane (19-49 anni), ha precluso il confronto dei tassi di sopravvivenza in questa fascia di età. Di interesse, i pazienti NVax di età compresa tra 19-49 e 50-79 anni avevano una probabilità di sopravvivenza un po' simile, mentre era diminuita nella fascia di età più anziana (80+ anni) [Figura 2A (ii)]. Nei gruppi di età più avanzata (50+ anni, la maggior parte della nostra coorte), è stato notato un aumento del rischio di mortalità tra i pazienti Vax vs. NVax [Figura 2A (ii)]. Inoltre, nella nostra coorte, i pazienti COVID-19 che hanno ricevuto una serie di vaccinazione completa hanno aumentato il rischio di mortalità rispetto a quelli che hanno ricevuto serie incomplete (Figura supplementare 1A). Inoltre, abbiamo osservato che i non sopravvissuti di Vax avevano aumentato significativamente il tempo medio tra la ricezione della prima dose di vaccino e il ricovero in ospedale rispetto ai pazienti sopravvissuti (Figura supplementare 1B). Sebbene il numero di pazienti in questo studio sia limitato, questi risultati suggeriscono che tra i pazienti ospedalizzati, la vaccinazione preventiva potrebbe non essere sempre indicativa di protezione contro la mortalità. Una spiegazione dei nostri risultati potrebbe essere quella dei pazienti ospedalizzati, i pazienti Vax tendono ad essere meno sani. A sostegno di questo, abbiamo scoperto che il punteggio dell'indice di comorbidità (CCI) di Charlson era

significativamente più alto nei pazienti Vax rispetto a NVax ($p=0,0002$) [Figura 2A (iii)]. Inoltre, l'età differiva significativamente tra i pazienti Vax (68 anni) e NVax (62 anni) [$p=0,01$, Figura 2A (iv)]. Tuttavia, altri fattori sono probabilmente rilevanti e la CCI o l'età potrebbero non essere sufficienti a stratificare il rischio, poiché anche quando sono stati confrontati pazienti con CCI/età simili, abbiamo comunque osservato un miglioramento significativo ($p=0,02$) della sopravvivenza nei pazienti con NVax (Figura 2B). È importante sottolineare che i nostri risultati non affrontano l'efficacia complessiva della vaccinazione per quanto riguarda la mortalità in una popolazione generale, poiché la nostra analisi è limitata ai pazienti con infezione grave ricoverati nell'ospedale OSU.

Figura 2

Figura 2 Analisi di sopravvivenza Kaplan-Meier dei pazienti infetti da SARS-CoV-2 prima **(A)** e dopo **(B)** aggiustamento per l'indice di comorbidità di Charlson (CCI). (i) Probabilità di sopravvivenza globale dei pazienti infetti da Vax e NVax SARS-CoV-2- (ii) Probabilità di sopravvivenza specifica per età dei pazienti Vax e NVax dei tre gruppi di età (19-49 anni, 50-79 anni e 80+ anni), (iii) Grafici di dispersione (mediana, 95%CI) che mostrano CCI e **(iv)** età dei pazienti Vax vs. NVax. Le linee tratteggiate sui grafici di sopravvivenza rappresentano il tempo mediano di sopravvivenza. L'area ombreggiata rappresenta un intervallo di confidenza del 95%. Le differenze sono state considerate significative a un valore $p < 0,05$ (*) e $<0,001$ (***). ns, non significativo.

Le nostre analisi aggiuntive di sopravvivenza hanno dimostrato che i pazienti NVax ammessi dopo l'introduzione del vaccino dopo l'COVID-19 avevano un aumentato rischio di mortalità rispetto a quelli ammessi prima dell'introduzione del vaccino (Figura supplementare 2A). Ciò potrebbe derivare da diverse varianti dominanti che circolano durante questi diversi periodi di tempo (ad esempio le varianti pre-Delta e Delta). Tuttavia, i pazienti con Vax avevano un rischio di mortalità significativamente più

elevato rispetto a entrambi i gruppi NVax (figure supplementari 2B, C).

Nel tentativo di controllare la nostra osservazione, abbiamo valutato una coorte di 40 pazienti ricoverati in ospedale con ARF non COVID. I tassi di mortalità non differivano significativamente tra i pazienti Vax (27%) e NVax (36%) (Tabella supplementare S1). Tuttavia, anche il numero di pazienti in questa coorte era basso, limitando così la nostra capacità di trarre conclusioni.

Per valutare il ruolo di SARS-CoV-2/CCCoV-specific Abs nella patogenesi grave e immunità COVID-19, abbiamo analizzato i livelli plasmatici di SARS-CoV-2/CCCoV IgG, IgA e IgM Abs dei pazienti infetti da SARS-CoV-2. La valutazione dei livelli di Ab tra queste popolazioni di pazienti ha rivelato alcune, ma non definitive, differenze che hanno stratificato il risultato. I livelli/titoli/titoli di IgG/IgM Abs specifici di SARS-CoV-2-S dei pazienti Vax più giovani (19-49 anni) erano costantemente superiori a quelli dei pazienti NVax (Figura 3A). Inoltre, i non sopravvissuti avevano livelli/titolo/titolo di SARS-CoV-2 N/CCCoV N Ab più bassi rispetto a quei pazienti che sono sopravvissuti, e questa tendenza è stata più pronunciata nel gruppo Vax (Figure 3B e Figura supplementare 3). Inoltre, i titoli IgG/IgA/IgM Abs specifici per SARS-CoV-2-N dei pazienti NVax erano significativamente più alti di quelli dei pazienti Vax (Figura 3C). È interessante notare che i pazienti NVax con comorbidità avevano livelli di Ab specifici di SARS-CoV-2 più elevati rispetto alle loro controparti Vax (Figura supplementare 3), suggerendo che la presenza di comorbidità non era l'unico fattore che ha contribuito alla diminuzione della risposta Ab.

Figura 3

Figura 3 SARS-CoV-2 S e N peptide specifici IgG, IgA e IgM Ab titoli in diversi gruppi di età e pazienti sopravvissuti e deceduti con infezione da COVID-19. Titoli IgG, IgA e IgM Ab specifici per il peptide SARS-CoV-2 N nei pazienti infetti da Vax e NVax SARS-CoV-2. **(A)** titoli SARS-CoV-2 anti-

S Ab in pazienti Vax e NVax di diversi gruppi di età; **(B)** titoli SARS-CoV-2 anti-S e anti-N Ab nei pazienti sopravvissuti Vax e NVax vs. non sopravvissuti; **(C)** titoli SARS-CoV-2 anti-N Ab nei pazienti Vax vs. NVax. Le differenze sono state considerate significative a un valore $p < 0,05$ (*) e $<0,001$ (***).

Pertanto, contrariamente alle nostre aspettative, abbiamo osservato una diminuzione dei livelli di Ab nel Vax rispetto al gruppo NVax.

Successivamente abbiamo testato i livelli totali di IgG4 date le prove emergenti che questo isotipo può avere un ruolo nello sviluppo dell'immunotolleranza e l'associazione tra i vaccini mRNA COVID-19 e IgG4 plasmatici aumenta (7). In effetti, c'era una tendenza a concentrazioni più elevate di IgG4 Abs totali nei pazienti Vax vs NVax COVID-19 nella settimana 3 (Figura supplementare 4).

Discussione

I vaccini hanno fornito un'ampia protezione contro il COVID-19, con studi randomizzati in individui prevalentemente immunologicamente ingenui che dimostrano un'elevata efficacia nella prevenzione di malattie gravi all'inizio della pandemia (2). Sorprendentemente, nel nostro set di dati limitato, la vaccinazione COVID-19 è stata associata a risultati clinici peggiori e a livelli di SARS-CoV-2/CCCoV Ab diminuiti. I nostri dati concordano con gli studi precedenti che riportano l'aumento dei tassi di mortalità ospedaliera nei pazienti Vax vs. NVax con COVID-19 grave (5, 8-11). Di particolare rilevanza per i nostri dati (Figura supplementare 1), Piotr Rzymiski et al. hanno riferito che (9) tra i sottogruppi di pazienti ospedalizzati Vax (che rappresentano l'1% di tutti i ricoverati), i tassi di mortalità sono aumentati con dosi aggiuntive di vaccino e un aumento del tempo post-vaccinazione (anche se i pazienti Vax deceduti hanno rappresentato solo lo 0,2% di tutti i pazienti ospedalizzati e l'1% di tutti gli individui deceduti nel periodo studiato). Tuttavia, è interessante notare che altri studi hanno riportato il beneficio della vaccinazione precedente

per i pazienti ospedalizzati COVID-19 (12-14). Le ragioni di questi rapporti contrastanti non sono chiare, ma è possibile che il periodo di iscrizione nella nostra coorte possa aver portato a una maggiore arricchizione della popolazione vaccinata per gli individui vulnerabili. Tuttavia, ci sono più variabili che possono essere rilevanti, incluso il numero limitato di pazienti nella nostra coorte.

Le comorbidità e l'età sono i fattori noti per l'aumento della mortalità tra i pazienti COVID-19 (5). Tuttavia, nel nostro studio, la mortalità è rimasta significativamente più alta nei pazienti Vax anche dopo l'aggiustamento per la CCI, suggerendo che ci sono altri fattori di rischio nei pazienti vaccinati.

Questo ci ha portato a indagare le basi immunologiche per le nostre osservazioni cliniche. Abbiamo osservato livelli ridotti di SARS-CoV-2-reattivo di Ab nei non sopravvissuti Vax. Come possibile spiegazione di questa osservazione, studi recenti hanno dimostrato che gli aumenti associati al vaccino con mRNA (ma non a base vettoriale) nei vaccini IgG4 specifici per SARS-CoV-2 S non hanno contribuito ad aumentare la protezione (7, 8, 15). Al contrario, si pensava che sopprimessero le risposte immunitarie antivirali, promuovendo la tolleranza immunitaria e, possibilmente, la replicazione illimitata di SARS-CoV-2 (7, 8, 16). Nel nostro studio, la tendenza osservata per l'aumento della concentrazione totale di IgG4 nella settimana 3 per i pazienti Vax può spiegare le ridotte risposte protettive di Ab. Di importanza, l'insorgenza clinica delle malattie non infettive correlate a IgG4 è più spesso registrata in pazienti di età superiore ai 50 anni, il che conferma ulteriormente i nostri risultati di aumento della mortalità in questa fascia di età (16, 17).

Punti di forza: i nostri dati suggeriscono che le comorbidità e l'età avanzata non sono gli unici fattori responsabili dell'aumento del rischio di mortalità tra i pazienti ricoverati con infezione da Vax con SARS-CoV-2 con ARF. Ci sono diverse possibilità correlate che potrebbero spiegare questa

osservazione. Una possibilità è che i pazienti a rischio di esito grave abbiano maggiori probabilità di ricevere la vaccinazione e la CCI non stratifichi completamente questo rischio. Allo stesso modo, può essere che un sottoinsieme di individui Vax abbia una protezione diminuita per meccanismi non pienamente compresi. Le nostre osservazioni suggeriscono un ruolo potenziale della tolleranza immunitaria mediata da IgG4 Ab, ma altri meccanismi possono essere rilevanti e i nostri risultati evidenziano l'importanza di ulteriori ricerche.

Limitazioni

Mentre la nostra indagine solleva domande potenzialmente importanti per quanto riguarda la generalizzabilità dell'efficacia del vaccino, diverse limitazioni (compresa la piccola dimensione del campione) possono avere un impatto sui risultati. Di conseguenza, questi risultati richiedono la convalida con ulteriori studi che coinvolgono coorti più grandi e devono essere interpretati con cautela. Inoltre, la piccola dimensione del campione non ci ha permesso di valutare attentamente il ruolo delle comorbidity individuali [tra cui immunosoppressione, cancro, diabete e malattia polmonare altamente prevalenti tra i pazienti Vax (Tabella supplementare 1)] che potrebbero influenzare la produzione di Ab. Inoltre, i tipi e le combinazioni di comorbidity variavano tra i gruppi Vax e NVax, il che potrebbe contribuire ai risultati clinici contrastanti. Il periodo di iscrizione può anche essere rilevante e contribuire a più pazienti ad alto rischio tra la nostra coorte vaccinata. Inoltre, potrebbe essere necessario un periodo di osservazione più lungo per identificare tendenze significative nella risposta IgG4 nei pazienti con COVID-19 gravi di Vax. Poiché è difficile conoscere le dimensioni della popolazione con vaccinazione precedente o infezione naturale e in che modo queste variabili influiscono sui fattori di rischio sociale legati al rischio di infezione, non è possibile trarre conclusioni generali relative alla protezione del vaccino. Infine, la nostra popolazione di studio era limitata a quei pazienti ricoverati in ospedale con una grave infezione e gli studi hanno dimostrato

in modo conclusivo che la vaccinazione ha ridotto significativamente il rischio di ospedalizzazione tra la popolazione generale. Pertanto, i nostri dati possono riflettere gli esiti di un sottoinsieme limitato di pazienti con una risposta ospite alterata alla vaccinazione.

Conclusioni

Questo studio evidenzia l'impatto della vaccinazione, dell'età, delle comorbilità e dei profili Ab sugli esiti clinici dell'ARF COVID-19. Mentre la vaccinazione COVID-19 ha svolto un ruolo importante nel ridurre il rischio di ospedalizzazione correlato al COVID-19, l'osservazione di tassi di mortalità più elevati tra gli oltre 50 pazienti Vax vs. NVAx con grave infezione da COVID-19 e insufficienza respiratoria è preoccupante. Questa scoperta solleva la possibilità che una risposta immunopatologica aberrante alla vaccinazione in un sottoinsieme di pazienti possa aver contribuito alla risposta inadeguata ai vaccini COVID-19. Questa osservazione speculativa giustifica ulteriori ricerche sulle risposte eterogenee dell'ospite alla vaccinazione. È anche importante notare che la fragilità generale è riconosciuta come un predittore affidabile degli esiti clinici del COVID-19 seguito da età e comorbilità. Tuttavia, gli anziani, e quelli con varie condizioni di comorbilità e un aumento dell'indice di fragilità, non erano adeguatamente rappresentati negli studi clinici condotti sul vaccino COVID-19. Questa significativa omissione è evidenziata dai nostri studi attuali e altri studi simili e suggerisce la necessità di vaccini migliori o altre terapie per alcune popolazioni a rischio.

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

Dichiarazione di disponibilità dei dati

I contributi originali presentati nello studio sono inclusi nell'articolo/Materiale supplementare. Ulteriori richieste possono essere indirizzate all'autore corrispondente.

Dichiarazione etica

Gli studi che coinvolgono gli esseri umani sono stati approvati dall'Ohio State Biomedical Sciences IRB (IRB # 2020H0198) della Ohio State University. I campioni sono stati ottenuti dal biorepository dell'Ohio State University Intensive Care Unit Registry (BuckICU, IRB approval #2020H0175). Gli studi sono stati condotti in conformità con la legislazione locale e i requisiti istituzionali. I partecipanti hanno fornito il loro consenso informato scritto per partecipare a questo studio.

Contributi dell'autore

BA: Cura dei dati, Analisi formale, Indagine, Metodologia, Software, Convalida, Scrittura – bozza originale, Scrittura – revisione e modifica. JB: Risorse, scrittura – revisione e modifica. JH: Risorse, scrittura – revisione e modifica. MR: Scrittura – revisione e modifica. AV: concettualizzazione, cura dei dati, analisi formale, metodologia, amministrazione del progetto, software, supervisione, convalida, visualizzazione, scrittura - bozza originale, scrittura - revisione e modifica.

Finanziamento

Gli autori dichiarano che è stato ricevuto un sostegno finanziario per la ricerca, la paternità e/o la pubblicazione di questo articolo. Questo lavoro è stato sostenuto dal National Cancer Institute del NIH (premio No U54CA260582).

Ringraziamenti

Esprimiamo la nostra gratitudine ai partecipanti allo studio di coorte BUCK-ICU e al team medico e tecnico che ha assistito alla raccolta, all'elaborazione e alla distribuzione dei campioni. Il nostro apprezzamento va anche a Maryssa Kick e Maria Chellis per la loro assistenza tecnica.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che la ricerca è stata condotta in assenza di relazioni commerciali o finanziarie che potrebbero essere interpretate come un potenziale conflitto di interessi.

Gli autori hanno dichiarato di essere un membro del comitato editoriale di *Frontiers*, al momento della presentazione. Ciò non ha avuto alcun impatto sul processo di revisione tra pari e sulla decisione finale.

Nota dell'editore

Tutte le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, o quelle dell'editore, degli editori e dei revisori. Qualsiasi prodotto che può essere valutato in questo articolo, o affermato che può essere fatto dal suo produttore, non è garantito o approvato dall'editore.

Materiale supplementare

Il materiale supplementare per questo articolo può essere trovato online all'indirizzo: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2024.1325243/full#supplementary-material>

Figura supplementare 1 | Probabilità di sopravvivenza complessiva dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 Vax (serie vax incompleta e completa e completa NVax **(A)** e tempo medio dopo la prima dose di vaccino – al ricovero in ospedale tra i sopravvissuti Vax e i non sopravvissuti **(B)**).

Figura supplementare 2 | Probabilità di sopravvivenza complessiva dei pazienti NVax ammessi pre- e post-approvazione del vaccino COVID-19 **(A)**, dei pazienti Vax vs. pazienti NVax ammessi approvazione del vaccino

pre-COVID-19 **(B)** e dei pazienti Vax vs. pazienti NVax ammessi all'approvazione del vaccino post-COVID-19 **(B)**.

Figura supplementare 3 | CCCoV e SARS-CoV-2 Livelli di IgG, IgA e IgM Ab specifici del peptide S e N (presentati come valori OD650) nei pazienti infetti da Vax e NVax SARS-CoV-2 analizzati in base alla comorbidità **(A)** [perché il 100% dei pazienti Vax aveva comorbidità, li abbiamo confrontati con i pazienti NVax con comorbidità, esclusi quelli senza], età del paziente **(B)** e stato di sopravvissuto vs non sopravvissuto **(C)**.

Figura supplementare 4 | Concentrazioni totali di IgG4 nella settimana 1, settimana 2 e settimana 3 dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 vs. NVax.

Tabella supplementare 1 | Caratteristiche cliniche ed esiti di base (n. (%) o mediana). *Il colore verde indica differenze statisticamente significative.

Riferimenti

1. Zhang W, Kedzierski L, Chua BY, Mayo M, Lonzi C, Rigas V, et al. Le risposte immunitarie robuste e prototipiche verso il vaccino COVID-19 nei popoli delle Prime Nazioni sono influenzate da comorbidità. *Nat Immunol* (2023) 24(6):966–78. doi: 10.1038/s41590-023-01508-y

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

2. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Associazione tra vaccinazione mRNA e ospedalizzazione COVID-19 e gravità della malattia. *Jama* (2021) 326(20):2043–54. doi: 10.1001/jama.2021.19499

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

3. Havers FP, Pham H, Taylor CA, Whitaker M, Patel K, Anglin O, et al. Ricoveri associati al COVID-19 tra adulti vaccinati e non vaccinati di età

pari o superiore a 18 anni in 13 Stati Uniti, da gennaio 2021 ad aprile 2022. *JAMA Intern Med* (2022) 182(10):1071–81. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.4299

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

4. Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S, Whelan P, Kaplan RM, et al. Eventi avversi gravi di particolare interesse a seguito della vaccinazione mRNA COVID-19 in studi randomizzati negli adulti. *Vaccino* (2022) 40(40):5798–805. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.036

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

5. Accordino S, Canetta C, Blasi F. Caratteristiche ed esiti di pazienti COVID-19 non vaccinati e vaccinati con insufficienza respiratoria acuta trattati con CPAP in un'unità di assistenza medica intermedia. *Eur J Intern Med* (2023) 111:124–6. doi: 10.1016/j.ejim.2023.01.003

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

6. Adhikari B, Oltz EM, Bednash JS, Horowitz JC, Amimo JO, Raev SA, et al. L'aumento della mortalità per COVID-19 e la risposta immunitaria SARS-coV-2 carente non sono associati a livelli più elevati di anticorpi endemici contro il coronavirus. *Immuno* (2023) 3(3):330–45. doi: 10.3390/immuno3030020

[Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

7. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, et al. La classe passa agli anticorpi IgG4 non infiammatori, specifici per il picco, dopo la ripetuta vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2. *Sci Immunol* (2023) 8(79):eade2798. doi: 10.1126/sciimmunol.ade2798

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

8. Uversky VN, Redwan EM, Makis W, Rubio-Casillas A. Gli anticorpi IgG4 indotti da vaccinazioni ripetute possono generare tolleranza immunitaria alla proteina spike SARS-CoV-2. *Vaccini (Basilea)* (2023) 11(5):991. doi: 10.3390/vaccini11050991

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

9. Rzymiski P, Pazgan-Simon M, Simon K, Łapiński T, Zarębska-Michaluk D, Szczepańska B, et al. Caratteristiche cliniche dei pazienti COVID-19 ospedalizzati che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino COVID-19. *Vaccini* (2021) 9(7):781. doi: 10.3390/vaccini9070781

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

10. Tandon P, Leibner ES, Hackett A, Maguire K, Mashriqi N, Kohli-Seth R. La terza ondata: confrontare le tendenze stagionali nei dati dei pazienti COVID-19 in un grande sistema ospedaliero di New York City. *Crit Care Explor* (2022) 4(3):e0653. doi: 10.1097/CCE.00000000000000653

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

11. Vassallo M, Clement N, Lotte L, Manni S, Sindt A, Bertrand PM, et al. Prevalenza e caratteristiche cliniche principali dei pazienti completamente vaccinati ricoverati in ospedale per variante delta COVID-19. *Front Med (Lausanne)* (2022) 9:809154. doi: 10.3389/fmed.2022.809154

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

12. Huespe IA, Ferraris A, Lalueza A, Valdez PR, Peroni ML, Cayetti LA, et al. I vaccini COVID-19 riducono la mortalità nei pazienti ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno: differenze tra i sottotipi di vaccino. Uno studio di coorte multicontinentale. *J Med Virol* (2023) 95(5):e28786. doi: 10.1002/jmv.28786

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

13. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro la SARS-CoV-2: un'analisi intermedia di quattro studi randomizzati controllati in Brasile, Sudafrica e Regno Unito. *Lancet* (2021) 397(10269):99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

14. Wright BJ, Tideman S, Diaz GA, French T, Parsons GT, Robicsek A. Efficacia comparativa del vaccino contro il COVID-19 grave nel tempo nei dati amministrativi degli ospedali statunitensi: uno studio caso-controllo. *Lancet Respir Med* (2022) 10(6):557–65. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00042-X

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

15. Kizsel P, Sík P, Miklós J, Kajdácsi E, Sinkovits G, Cervenak L, et al. Il passaggio di classe verso gli anticorpi IgG4 specifici della proteina spike dopo la vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2 dipende dalla precedente storia di infezione. *Sci Rep* (2023) 13(1):13166. doi: 10.1038/s41598-023-40103-x

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

16. Rispens T, Huijbers MG. Le proprietà uniche di IgG4 e il suo ruolo nella salute e nella malattia. *Nat Rev Immunol* (2023) 23:763–78.. doi: 10.1038/s41577-023-00871-z

[PubMed Abstract](#) | [Testo completo CrossRef](#) | [Google Scholar](#)

17. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, Petruski-Ivleva N, Madziva D, Cook C, et al. Incidenza, prevalenza e mortalità della malattia correlata alle IgG4 negli Stati Uniti: un'analisi basata sulle richieste di risarcimento degli adulti assicurati commercialmente. *Ann Rheum Dis* (2023) 82(7):957–62. doi: 10.1136/ard-2023-223950

