

# Bescherming door het vaccin of ‘natuurlijke’ immuniteit tegen covid-19: gelijkwaardig?

## Referentie

Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis. *Cureus* 2021;13:e19102. DOI: 10.7759/cureus.19102

## Duiding

Maxime Mouillet, médecin généraliste, ULiège  
Geen belangenconflict met het onderwerp

## Klinische vraag

Is de bescherming geboden door de immuniteit na infectie gelijkwaardig aan de bescherming door vaccinatie in de algemene bevolking op het vlak van incidentie van herinfectie?

## Achtergrond

Vaccinatie wordt momenteel beschouwd als de meest doeltreffende manier om covid-19 te voorkomen (werkzaamheid 66-95%) (1). Ongewenste effecten (behalve kortdurende plaatselijke en systemische reacties) treden op in zeer zeldzame gevallen (2). Gezien deze geruststellende gegevens wordt vaccinatie aanbevolen (tenzij contra-indicatie) voor alle personen >15 jaar en is vaccinatie mogelijk voor kinderen >5 jaar (2-4). Desondanks moeten we de voordelen en risico's van toepassing blijven afwegen, zoals het hoort bij elke gezondheidsinterventie. De vraag rijst dan ook voor welke subpopulaties deze balans misschien minder interessant is en meer bepaald voor de subpopulatie van mensen die reeds covid hebben gehad en genezen zijn. Daarom wil deze studie de bescherming door de immuniteit verkregen na infectie vergelijken met de bescherming verkregen door vaccinatie (5).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse aan de hand van een random-effectsmodel met de Mantel-Haenszel-methode.

### Geraadpleegde bronnen

- de PubMed-databank werd doorzocht, alsook de niet-gepubliceerde literatuur op medRxiv; briefings en openbare mededelingen van de FDA en de CDC werden eveneens geïnccludeerd; inclusie van artikels van 01/12/2020 tot 31/08/2021
- alleen Engelstalige publicaties.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies met klinische uitkomstmaten, die niet-gevaccineerde personen, hersteld van covid, rechtstreeks vergeleken met andere personen (al dan niet gevaccineerd); de selectie van de studiebevolking gebeurde zonder beperking qua leeftijd, geslacht, geografische regio, type vaccin of diagnostische methode
- exclusiecriteria: studies met minder dan 500 van covid herstelde of seropositieve deelnemers bij aanvang van de studie, evenals deelnemers zonder absolute incidentiecijfers; case studies, systematische reviews van scoping reviews, opiniestukken, praktijkrichtlijnen, commentaren op artikels, editoriaals, dierenstudies, in-vitrostudies, en studies die niet elektronisch toegankelijk waren, werden geëxcludeerd
- na beoordeling selecteerden de auteurs 9 studies, waaronder 3 gerandomiseerde gecontroleerde studies, 4 retrospectieve observationele cohorten, een prospectief observationeel cohort en een casecontrolestudie; de auteurs beoordeelden de kwaliteit van

- deze studies met de Newcastle-Ottawa Scale (NOS); de gerandomiseerde gecontroleerde studies en de retrospectieve cohorten werden opgenomen in de meta-analyse
- op basis van de primaire gegevens uit de studies werden 4 groepen gemaakt:
    - nooit eerder geïnfecteerd ('never previously infected' of NPI)
    - vroeger reeds geïnfecteerd ('previously infected' of PI)
    - niet gevaccineerd ('unvaccinated' of UV)
    - gevaccineerd ('vaccinated' of V)
  - de incidentiecijfers voor elke groep werden geregistreerd; de analyse werd uitgevoerd voor de RCT's enerzijds, voor de observationele studies anderzijds en voor het totaal.

### **Uitkomstmeting**

- uitkomstmaten :
  - incidentie van covid in de NPI/V versus de PI/UV-groepen (vergelijking van de bescherming geboden door de natuurlijke immuniteit met die geboden door vaccinatie)
  - incidentie van covid in de PI/UV- versus de PI/V-groepen (vergelijking van de bescherming geboden door het vaccin in de populatie die reeds eerder geïnfecteerd werd).

### **Resultaten**

De resultaten zijn als volgt:

- incidentieratio van (NPI/V)/(PI/UV):
  - totale RR 1,86 met 95% BI van 0,77 tot 4,51; p=0,17
  - RR van RCT's 0,59 met 95% BI van 0,04 tot 8,28; p=0,69
  - RR van observationele studies 3,71 met 95% BI van 1,75 tot 7,86; p=0,0006
  - geen enkele studie kwam tot de conclusie dat vaccinatie superieur is aan bescherming na een infectie en de observationele studies toonden zelfs een voordeel van bescherming na een infectie
- incidentieratio (PI/UV)/(PI/V) :
  - totale RR 1,82 met 95% BI van 1,21 tot 2,73; p=0,004 in het voordeel van vaccinatie
  - RR van RCT's 1,45 met 95% BI van 0,43 tot 4,85; p=0,55
  - RR van observationele studies 1,94 met 95% BI 1,17 tot 3,21; p=0,01
  - er is een statistisch significante bescherming van vaccinatie bij personen die van covid genezen zijn, maar dit effect is bescheiden in absoluut risico, namelijk 0,004 persoonsjaren (met 95% BI 0,001 tot 0,007; p = 0,02).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs concluderen dat personen die genezen zijn van covid een duidelijk andere risicobatenverhouding vertonen dan patiënten die niet eerder covid hebben gehad. Ze zijn van mening dat hun studie aantoont dat de bescherming geboden door de verworven immuniteit na infectie ten minste gelijkwaardig is aan de bescherming geboden door vaccinatie bij een individu die niet eerder covid gehad heeft. Zij besluiten bovendien dat er een bescheiden relatief voordeel is van vaccinatie bij mensen die genezen zijn van covid, maar dat dit voordeel marginaal is in absolute cijfers.

## **Bespreking**

### **Bespreking van de methodologie**

De auteurs volgden de PRISMA-richtlijnen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) om hun onderzoek te verrichten. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeeld met behulp van de Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Deze score is alleen bedoeld voor niet-gerandomiseerde studies. De gegeven kwaliteitsscores van gerandomiseerde studies lijken hier dan ook moeilijk interpreteerbaar. De niet-gerandomiseerde studies daarentegen zijn over het algemeen van goede kwaliteit (score van 7-8/9), met uitzondering van de

casecontrolestudie (score van 4/9). Elke studie wordt ook afzonderlijk weergegeven om een interne validatie van de globale gepoolde resultaten transparanter te maken. De exclusie van twee studies uit de kwantitatieve analyse is gerechtvaardigd wegens het gebrek aan relevante gegevens. Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

De auteurs hebben slechts in één databank met gepubliceerde literatuur gezocht en hebben bij hun zoekactie geen MeSH-termen gebruikt. Dat kan geleid hebben tot een selectiebias. Hoe de beoordeling van de artikels gebeurde, wordt niet geëxpliciteerd (één of meerdere auteurs?). De inclusiecriteria zijn niet erg duidelijk. De keuze van het type model dat is gebruikt (random-effects) wordt niet duidelijk toegelicht. De Mantel-Haenszel-methode kan gebruikt worden in een fixed- of een random-effectsmodel. Gezien de heterogeniteit tussen de verschillende studies, lijkt de keuze van een random-effectsmodel hier echter obligatoir. De heterogeniteit tussen de studies is inderdaad zeer groot, of het nu gaat om de klinische heterogeniteit met betrekking tot de onderzoekspopulatie (zorgverleners versus algemene bevolking), de vaccinatie (merk, aantal doses, vrije interval tussen de doses), de in- en exclusiecriteria, het tijdstip in de fasen van de pandemie en de betrokken varianten, dan wel om de statistische heterogeniteit met een systematisch verschil in uitkomst tussen gerandomiseerde gecontroleerde studies en observationele studies en met betrouwbaarheidsintervallen rond het waargenomen effect (vooral voor de vergelijking 'natuurlijke' immuniteit versus vaccinatie) in de verschillende studies van hetzelfde type die elkaar op de forest-plot onvoldoende overlappen. Helaas wordt er geen enkele  $I^2$ -test van Higgins gegeven.

### **Beoordeling van de studieresultaten**

Het NNT voor vaccinatie bij genezen covidpatiënten bedroeg 218 versus 6,5 in de groep patiënten die niet eerder covid gehad hebben. Dat komt neer op een 33,5-voudig kleiner voordeel in de populatie met genezen covidpatiënten. Helaas is dit resultaat moeilijk te interpreteren vanwege de aanzienlijke studieheterogeniteit, die overigens niet werd gekwantificeerd of geanalyseerd. De resultaten lijken echter overeen te komen met die van een andere systematische review met meta-analyse die de bescherming geboden door de verworven immuniteit na een infectie onder de loep nam. Deze kwam tot een risicovermindering van 87% (95% BI 84% tot 90%) (6), hetgeen relatief dicht bij de door een vaccin geboden bescherming ligt. Men mag echter niet vergeten dat er ook bevolkingsgroepen zijn bij wie een eerdere covidepisode zeer waarschijnlijk minder bescherming biedt. Dat bleek uit een cohortstudie die een bescherming van 80-83% vond bij mensen <65 jaar en van slechts 47% bij mensen >65 jaar (7).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De HGR beveelt aan (advies 9683, bijgewerkt op 16/12/21) (2):

- "dat volgende doelgroepen met voorrang worden gevaccineerd: alle werknemers in de gezondheidszorg, alle personen ouder dan 65 jaar, en personen van 18-64 jaar met bepaalde comorbiditeiten en aandoeningen" (adviezen 9597&9611, juli 2020; advies 9618, februari 2021)
- "vaccinatie van zwangere vrouwen, met een mRNA-vaccin" (advies 9622, 15/04/21) [*zie Folia van mei 2021*].
- "[...] een booster-dosis met een mRNA-vaccin bij alle personen van 18 jaar en ouder."

Momenteel worden geen verdere booster-doses aanbevolen (8). Voor kinderen en adolescenten wordt vaccinatie aanbevolen vanaf de leeftijd van 5 jaar in geval van comorbiditeiten (prioriteit 1-2-3, HGR 9618, HGR 9641) of van nauw contact met risicopersonen; in de andere gevallen moet vaccinatie worden aangeboden (op individuele en vrijwillige basis aan het kind en zijn ouders of wettelijke vertegenwoordiger) vanaf de leeftijd van 5 jaar (3,4).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyse van matige tot lage kwaliteit, met mogelijke selectiebias en significante niet-gekwantificeerde heterogeniteit, wijst op een mogelijke gelijkwaardigheid tussen de bescherming door het covidvaccin bij een nooit eerder geïnfecteerde persoon en de bescherming na een

eerdere infectie. Dit resultaat lijkt in lijn te liggen met de schatting van de bescherming na een eerdere infectie in de literatuur. Ten slotte is het mogelijk dat vaccinatie bij patiënten die vroeger al covid hebben gehad een statistisch significant, maar kwantitatief zeer klein voordeel biedt.

### Referenties

1. COVID-19 (Novel Coronavirus). DynaMed updated 2020/01/27, cited 2022/05/14. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T1579903929505>. Login via CDLH.
2. Vaccin tegen COVID-19. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI, Accessed January 12, 2022.
3. Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen inzake pediatrische vaccinatie tegen SARS-CoV-2 voor kinderen vanaf 12 jaar in België. Advies 9655, 09/07/21.
4. Hoge Gezondheidsraad Vaccinatie tegen COVID-19 voor kinderen van 5-11 jaar. Advies 9680, 17/12/21.
5. Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis. *Cureus* 2021;13:e19102. DOI: 10.7759/cureus.19102
6. Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, et al. Risk for reinfection after SARS-CoV-2: a living, rapid review for American College of Physicians Practice Points on the role of the antibody response in conferring immunity following SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* 2022;175:547-55. DOI: 10.7326/M21-4245
7. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021;397:1204-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00575-4
8. Hoge Gezondheidsraad. Tweede herhalingsvaccinatie tegen COVID-19. Advies 9706, 05/05/2022.