



ARTICOLO ORIGINALE

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

Efficacia del vaccino Covid-19 contro la variante Omicron (B.1.1.529).

Nick Andrews, Ph.D., Julia Stowe, Ph.D., Freja Kirsebom, Ph.D., Samuel Toffa, Ph.D., Tim Ricketard, M.Sc., Eileen Gallagher, Ph.D., Charlotte Gower, D.Phil., Meaghan Kall, M.Sc., Natalie Groves, M.Sc., Anne-Marie O'Connell, M.Sc., David Simons, MB, BS, Paula B. Blomquist, M.Sc., Asad Zaidi, M.Sc., Sophie Nash, M.Sc., Nurin Iwani Binti Abdul Aziz, M.Sc., Simon Thelwall, Ph.D., Gavin Dabrera, MB, BS, FFPH, Richard Myers, MRCPC, Gayatri Amirthalingam, MFPH, Saheer Gharbia, Ph.D., Jeffrey C. Barrett, D.Phil., Richard Elson, M.Sc., Shamez N. Ladhani, Ph.D., MRCPC, Neil Ferguson, D.Phil., Maria Zambon, Ph.D., FRCPath., Colin NJ Campbell, MPH, FFPH, Kevin Brown, MRCP, FRCPat., Susan Hopkins, FRCP, FFPH, Meera Chand, MRCP, FRCPat., Mary Ramsay, MB, BS, FFPH, e Jamie Lopez Bernal, Ph.D., MB, BSet al.

March 2, 2022

DOI: 10.1056/NEJMoa2119451

Articolo

Figure/Media

[Metrica](#)[37 Riferimenti](#)

Astratto

SFONDO

Un rapido aumento dei casi di malattia da coronavirus 2019 (Covid-19) dovuto alla variante omicron (B.1.1.529) della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 in popolazioni altamente vaccinate ha suscitato preoccupazioni sull'efficacia degli attuali vaccini.

METODI

Abbiamo utilizzato un disegno caso-controllo negativo al test per stimare l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica causata dalle varianti omicron e delta (B.1.617.2) in Inghilterra. L'efficacia del vaccino è stata calcolata dopo l'immunizzazione primaria con due dosi di vaccino BNT162b2 (Pfizer–BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) o mRNA-1273 (Moderna) e dopo una dose di richiamo di BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 o mRNA-1273.

RISULTATI

Tra il 27 novembre 2021 e il 12 gennaio 2022, sono state identificate un totale di 886.774 persone idonee infettate dalla variante omicron, 204.154 persone idonee infette dalla variante delta e 1.572.621 controlli negativi al test idonei. In tutti i punti temporali studiati e per tutte le combinazioni di vaccini primari e di richiamo, l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica è stata maggiore per la variante delta rispetto alla variante omicron. Nessun effetto contro la variante omicron è stato notato da 20 settimane dopo due dosi di ChAdOx1 nCoV-19, mentre l'efficacia del vaccino dopo due dosi di BNT162b2 era del 65,5% (intervallo di confidenza 95% [CI], da 63,9 a 67,0) da 2 a 4 settimane, scendendo a 8,8% (IC 95%, da 7,0 a 10,5) a 25 o più settimane. Tra i destinatari del ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19, l'efficacia del vaccino è aumentata al 62,4% (IC 95%, 61,8-63,0) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di BNT162b2 prima di diminuire al 39,6% (IC 95%, da 38,0 a 41,1) a 10 o più settimane. Tra i destinatari del ciclo primario di BNT162b2, l'efficacia del vaccino è aumentata al 67,2% (IC al 95%, da 66,5 a 67,8) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di BNT162b2 prima di scendere al 45,7% (IC al 95%, da 44,7 a 46,7) a 10 o più settimane. L'efficacia del vaccino dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 è aumentata al 70,1% (IC 95%, 69,5-70,7) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di mRNA-1273 ed è diminuita al 60,9% (IC 95%, 59,7-62,1) a 5 a 9 settimane. Dopo un ciclo primario con BNT162b2, il richiamo di mRNA-1273 ha aumentato l'efficacia del vaccino al 73,9% (IC 95%, da 73,1 a 74,6) a 2-4 settimane; l'efficacia del vaccino è scesa al 64,4% (95% CI, 62,6-66,1) a 5-9 settimane. Tra i destinatari del ciclo primario di BNT162b2, l'efficacia del vaccino è aumentata al 67,2% (IC al 95%, da 66,5 a 67,8) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di BNT162b2 prima di scendere al 45,7% (IC al 95%, da 44,7 a 46,7) a 10 o più settimane. L'efficacia del vaccino dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 è aumentata al 70,1% (IC 95%, 69,5-70,7) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di mRNA-1273 ed è diminuita al 60,9% (IC 95%, 59,7-62,1) a 5 a 9 settimane. Dopo un ciclo primario con BNT162b2, il richiamo di mRNA-1273 ha aumentato l'efficacia del vaccino al 73,9% (IC 95%, da 73,1 a 74,6) a 2-4 settimane; l'efficacia del vaccino è scesa al 64,4% (95% CI, 62,6-66,1) a 5-9 settimane. Tra i destinatari del ciclo primario di BNT162b2, l'efficacia del vaccino è aumentata al 67,2% (IC al 95%, da 66,5 a 67,8) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di BNT162b2 prima di scendere al 45,7% (IC al 95%, da 44,7 a 46,7) a 10 o più settimane. L'efficacia del vaccino dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 è aumentata al 70,1% (IC 95%, 69,5-70,7) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di mRNA-1273 ed è diminuita al 60,9% (IC 95%, 59,7-62,1) a 5 a 9 settimane. Dopo un ciclo primario con BNT162b2, il richiamo di mRNA-1273 ha aumentato l'efficacia del vaccino al 73,9% (IC 95%, da 73,1 a 74,6) a 2-4 settimane; l'efficacia del vaccino è scesa al 64,4% (95% CI, 62,6-66,1) a 5-9 settimane. L'efficacia del vaccino dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 è aumentata al 70,1% (IC 95%, 69,5-70,7) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di mRNA-1273 ed è diminuita al 60,9% (IC 95%, 59,7-62,1) a 5 a 9 settimane. Dopo un ciclo primario con BNT162b2, il richiamo di mRNA-1273 ha aumentato l'efficacia del vaccino al 73,9% (IC 95%, da 73,1 a 74,6) a 2-4 settimane; l'efficacia del vaccino è scesa al 64,4% (95% CI, 62,6-66,1) a 5-9 settimane. L'efficacia del vaccino dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 è aumentata al 70,1% (IC 95%, 69,5-70,7) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di mRNA-1273 ed è diminuita al 60,9% (IC 95%, 59,7-62,1) a 5 a 9 settimane. Dopo un ciclo primario con BNT162b2, il richiamo di mRNA-1273 ha aumentato l'efficacia del vaccino al 73,9% (IC 95%, da 73,1 a 74,6) a 2-4 settimane; l'efficacia del vaccino è scesa al 64,4% (95% CI, 62,6-66,1) a 5-9 settimane.

CONCLUSIONI

L'immunizzazione primaria con due dosi di vaccino ChAdOx1 nCoV-19 o BNT162b2 ha fornito una protezione limitata contro la malattia sintomatica causata dalla variante omicron. Un booster BNT162b2 o mRNA-1273 dopo il corso primario ChAdOx1 nCoV-19 o BNT162b2 ha aumentato sostanzialmente la protezione, ma tale protezione è diminuita nel tempo. (Finanziato dall'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito.)

Introduction



IL 26 NOVEMBRE 2021, IL GRUPPO CONSULTIVO TECNICO DELL'ORGANIZZAZIONE mondiale della sanità sull'evoluzione del virus SARS-CoV-2 ha nominato la variante B.1.1.529 del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave, rilevata per la prima volta in Botswana e in Sud Africa, come variante omicron di interesse.¹ Questa classificazione si basava su un rapido aumento dei casi confermati di infezione da SARS-CoV-2 in Sud Africa, in coincidenza con un aumento dei rilevamenti della variante dell'omicron, l'identificazione di un numero di mutazioni preoccupanti e l'evidenza precoce di un aumento del rischio di reinfezione tra persone recentemente infette.

Un gran numero di mutazioni è stato identificato nella variante dell'omicron, comprese mutazioni multiple nel dominio di legame del recettore della proteina spike che sono state associate a una maggiore trasmissibilità ed evasione immunitaria dopo l'infezione naturale e la vaccinazione.² Dati di laboratorio emergenti indicano una risposta anticorpale neutralizzante sostanzialmente ridotta alla variante omicron rispetto al ceppo originale di SARS-CoV-2 o alla variante delta (B.1.617.2) nelle persone vaccinate, sebbene le dosi di richiamo migliorassero l'attività neutralizzante.³⁻⁵ Gli anticorpi neutralizzanti sono correlati alla protezione contro la reinfezione e all'efficacia del vaccino contro le infezioni; pertanto, sulla base di questi primi risultati di laboratorio è prevista una ridotta efficacia del vaccino contro la variante omicron.⁶⁻⁸

I vaccini contro la malattia da coronavirus 2019 (Covid-19) sono altamente efficaci contro le malattie sintomatiche e, soprattutto, contro le malattie gravi e gli esiti fatali causati dal ceppo originale di SARS-CoV-2 e dalla variante alfa (B.1.1.7) che predominava all'inizio del 2021.⁹⁻¹⁵ Modeste riduzioni dell'efficacia del vaccino contro infezioni e malattie lievi sono state osservate con le varianti beta (B.1.351) e delta, sebbene l'efficacia contro malattie gravi sia rimasta elevata per almeno 6 mesi dopo l'immunizzazione primaria con due dosi di vaccino Covid-19.¹⁶⁻¹⁹ La diminuzione della protezione è stata osservata con il tempo dalla vaccinazione, in particolare con la variante delta, che è in grado di eludere almeno in parte l'immunità naturale e indotta dal vaccino.²⁰ Tuttavia, la terza dose (di richiamo) fornisce un rapido e sostanziale aumento della protezione contro malattie sia lievi che gravi.^{19,21-25}

Nel Regno Unito, i casi di infezione con la variante omicron sono stati identificati per la prima volta a metà novembre 2021 attraverso il sequenziamento dell'intero genoma di campioni di tampone positivi alla reazione a catena della polimerasi (PCR). Inizialmente, i casi si sono verificati principalmente nei viaggiatori e nei loro contatti stretti, ma la trasmissione nella comunità è iniziata a fine novembre.²⁶ Il programma di vaccinazione del Regno Unito contro il Covid-19 è in vigore da dicembre 2020 con cicli

primari di due dosi di vaccino BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer–BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria, AstraZeneca) o mRNA-1273 (Spikevax, Moderna) . L'assunzione di due dosi di vaccino è superiore al 60% in tutte le coorti di persone di età pari o superiore a 20 anni e superiore all'80% in tutte le coorti di persone di età pari o superiore a 50 anni, con vaccinazioni ora offerte ai bambini 12 anni o più. ²⁷La vaccinazione di richiamo con il vaccino BNT162b2 o mezza dose (50 µg) di vaccino mRNA-1273 è stata introdotta nel settembre 2021 per gli adulti di età pari o superiore a 50 anni e per quelli dei gruppi a rischio ed è stata estesa a tutti gli adulti nel novembre 2021. Inizialmente, i richiami venivano offerti 6 mesi dopo il completamento del ciclo primario. Con l'emergere della variante omicron a fine novembre 2021, questo intervallo è stato ridotto a 3 mesi. ²⁸

In questo studio, abbiamo stimato l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica causata dalle varianti delta e omicron dopo due dosi (immunizzazione primaria) di vaccino BNT162b2, mRNA-1273 o ChAdOx1 nCoV-19 e dopo dosi di richiamo omologhe o eterologhe con gli stessi tre vaccini .

Metodi



PROGETTAZIONE DELLO STUDIO

Abbiamo utilizzato un disegno caso-controllo negativo al test per stimare l'efficacia del vaccino contro il Covid-19 sintomatico causato dalla variante omicron rispetto alla variante delta in persone di età pari o superiore a 18 anni. ¹⁷ Le probabilità di vaccinazione in persone con casi sintomatici positivi alla PCR di infezione da SARS-CoV-2 sono state confrontate con quelle in persone sintomatiche che sono risultate negative per SARS-CoV-2 in Inghilterra.

ORIGINE DEI DATI

Dati sui test Covid-19

I test PCR per SARS-CoV-2 in Inghilterra vengono eseguiti da laboratori ospedalieri e di sanità pubblica (pilastro 1) nonché da test comunitari (pilastro 2). Il test di Pilastro 2 è disponibile per chiunque abbia sintomi compatibili con Covid-19 (temperatura elevata, nuova tosse continua o perdita o cambiamento dell'olfatto o del gusto), chiunque sia il contatto di una persona con un caso confermato, il personale della casa di cura e residenti e persone con un test antigenico a flusso laterale rapido positivo. I test del flusso laterale sono disponibili gratuitamente per tutti i membri della popolazione per test domiciliari regolari. I dati su tutti i test PCR positivi e a flusso laterale e sui test PCR di Pillar 2 negativi da persone con una data di insorgenza dei sintomi di Covid-19 dopo il 25 novembre 2020, sono stati estratti fino al 12 gennaio 2022 (Fig. S1 nella [Appendice supplementare](#), disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org). Nell'analisi sono state incluse le persone che hanno segnalato sintomi e sono state testate nel secondo pilastro tra il 27 novembre 2021 e il 12 gennaio 2022.

Eventuali test negativi effettuati entro 7 giorni da un precedente test negativo e tutti i test negativi per i quali la data di insorgenza dei sintomi era entro i 10 giorni successivi a una precedente data di insorgenza dei sintomi per un test negativo sono stati eliminati perché probabilmente rappresentavano lo stesso episodio . Sono stati esclusi anche i test negativi effettuati entro 21 giorni prima di un

successivo test positivo perché erano alte le probabilità che si trattasse di falsi negativi. Sono stati esclusi anche i test positivi e negativi entro 90 giorni da un precedente test positivo; tuttavia, quando i partecipanti hanno avuto test positivi successivi entro 14 giorni dopo un test positivo, è stata data la preferenza ai test PCR e ai test di persone sintomatiche. Per le persone che hanno avuto più di un test negativo, un test è stato selezionato a caso nel periodo di studio. I dati sono stati limitati alle persone che avevano segnalato sintomi e hanno fornito una data di insorgenza dei sintomi entro i 10 giorni prima del test per tenere conto della ridotta sensibilità della PCR oltre questo periodo in un evento di infezione. Solo test positivi con informazioni sul sequenziamento o sulla genotipizzazione o informazioni sul gene spike (S) lo stato target-negativo (indicativo di probabile infezione da omicron) è stato incluso nell'analisi finale. Un piccolo numero di test positivi è stato escluso quando il sequenziamento non ha mostrato né la variante delta né quella omicron. Infine, solo i campioni ottenuti il 27 novembre 2021 o dopo sono stati conservati per l'analisi perché questo corrispondeva al periodo in cui lo stato negativo al target S era predittivo della variante omicron.

Dati sulla vaccinazione

Il National Immunization Management System (NIMS) contiene informazioni demografiche su tutte le persone residenti in Inghilterra che sono registrate presso un medico di medicina generale in quel paese e viene utilizzato per registrare tutte le vaccinazioni Covid-19.²⁹ È stato effettuato l'accesso al NIMS il 18 gennaio 2022 per le date di vaccinazione e produttore del vaccino, sesso, data di nascita, razza o gruppo etnico e indirizzo di residenza. Gli indirizzi sono stati utilizzati per determinare l'indice di deprivazione multipla (un'indicazione nazionale del livello di deprivazione che si basa su piccole aree geografiche di residenza, valutata in quintili) e sono stati anche collegati a case di cura registrate dalla Care Quality Commission con l'uso dell'unico numero di riferimento della proprietà. Dal NIMS sono stati estratti anche i dati sulla regione geografica (regione del SSN), lo stato clinico del gruppo a rischio, lo stato di essere in un gruppo clinicamente estremamente vulnerabile e lo stato degli operatori sanitari e sociali. I gruppi di rischio clinico includevano una serie di condizioni croniche come descritto nel Libro verde,³⁰ considerando che il gruppo clinicamente estremamente vulnerabile comprendeva persone considerate a più alto rischio di Covid-19 grave, comprese quelle con condizioni immunosopresse e quelle con gravi malattie respiratorie.³¹ Le dosi di richiamo sono state identificate come una terza dose somministrata almeno 175 giorni dopo una seconda dose e somministrata dopo il 13 settembre 2021. Persone con quattro o più dosi di vaccino, una schedula primaria eterologa o meno di 19 giorni tra la prima dose e la seconda dose è stata esclusa.

Identificazione delle varianti e assegnazione ai casi

Il sequenziamento dei campioni positivi alla PCR è stato effettuato attraverso una rete di laboratori, tra cui il Wellcome Sanger Institute. Le sequenze dell'intero genoma sono state assegnate alle definizioni delle varianti dell'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito sulla base delle mutazioni.^{32,33} Lo stato del target S al test PCR è un approccio alternativo per identificare ciascuna variante perché la variante omicron è stata associata a risultati negativi al target S sul test PCR con il test TaqPath, mentre la variante delta ha quasi sempre un target S positivo risultato.²⁶ Circa il 40% dei test comunitari del pilastro 2 in Inghilterra viene effettuato da laboratori che utilizzano il test TaqPath (Thermo Fisher Scientific). I casi sono stati definiti come dovuti alla variante delta o omicron sulla base del sequenziamento dell'intero genoma, della genotipizzazione o dello stato del bersaglio S, con il sequenziamento prioritario, seguito

dalla genotipizzazione. Quando i successivi test positivi entro 14 giorni includevano informazioni sul sequenziamento o sulla genotipizzazione o informazioni sullo stato negativo del target S, queste informazioni sono state utilizzate per classificare la variante. A priori, abbiamo considerato che lo stato negativo al target S sarebbe stato utilizzato per definire la variante omicron quando la variante rappresentava almeno l'80% di Scasi target-negativi. A partire dal 10 gennaio 2022, i casi delta sono stati identificati mediante sequenziamento e genotipizzazione solo perché il valore predittivo positivo dello stato negativo al target S per identificare la variante delta era diminuito e non poteva più essere utilizzato.

I dati dei test sono stati collegati al NIMS il 18 gennaio 2021, tramite combinazioni del numero individuale unico del SSN, data di nascita, cognome, nome e codice postale con l'uso del collegamento deterministico. Un totale del 91,8% dei test ammissibili potrebbe essere collegato al NIMS.

ANALISI STATISTICA

È stata utilizzata la regressione logistica, con il risultato del test PCR come variabile dipendente e partecipanti al caso che sono risultati positivi (stratificati in analisi separate come infetti dalla variante omicron o delta) e controlli che sono risultati negativi. Lo stato di vaccinazione è stato incluso come variabile indipendente e l'efficacia è stata definita come 1 meno le probabilità di vaccinazione nei partecipanti al caso, divisa per le probabilità di vaccinazione nei controlli.

L'efficacia del vaccino è stata aggiustata in modelli di regressione logistica per età (da 18 a 89 anni in fasce di 5 anni, quindi tutti ≥ 90 anni), sesso, indice di deprivazione multipla (quintile), razza o gruppo etnico, storia di viaggi all'estero, geografia regione, periodo (giorno del test), stato dell'operatore sanitario e sociale, stato clinico del gruppo a rischio, stato di essere in un gruppo clinicamente estremamente vulnerabile e risultato positivo in precedenza. Questi fattori sono stati tutti considerati potenziali fattori confondenti e quindi sono stati inclusi in tutti i modelli.

Le analisi sono state stratificate in base al corso di immunizzazione primaria (vaccino ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2 o mRNA-1273). Eventuali programmi primari eterologhi sono stati esclusi.

L'efficacia del vaccino è stata valutata per ogni ciclo primario a intervalli da 2 a 4, da 5 a 9, da 10 a 14, da 15 a 19, da 20 a 24 e 25 o più settimane dopo la seconda dose. L'efficacia del vaccino è stata valutata a 2-4, 5-9 e 10 o più settimane dopo un richiamo di BNT162b2 o mRNA-1273 dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 o BNT162b2. Inoltre, il booster ChAdOx1 nCoV-19 è stato valutato dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 in questi intervalli di vaccinazione. Nelle persone con un ciclo primario di mRNA-1273, l'efficacia del vaccino è stata valutata dopo i vaccini di richiamo BNT162b2 o mRNA-1273 dopo 1 settimana e dopo 2-4 settimane.

Risultati



CARATTERISTICHE DESCRITTIVE

All'interno dei casi sequenziati dal test del secondo pilastro per i quali è stato eseguito il test del target S, la percentuale di test S target-negativi che sono stati sequenziati come variante omicron era del 50% (6 su

12) il 25 novembre 2021; 65% (13 su 20) il 26 novembre; 90% (18 su 20) il 27 novembre; 91% (10 su 11) il 28 novembre; e 89% (17 su 19) il 29 novembre. Abbiamo quindi utilizzato casi testati a partire dal 27 novembre, quando il valore predittivo positivo era superiore all'80%.

Tabella 1.

Table 1. Characteristics of Persons Tested for SARS-CoV-2 in England, According to Test Positivity or Negativity and Variant.*

Characteristic	Overall (N=2,663,549)	Test-Negative Status (N=1,572,621)	Delta Variant (N=26,154)	Omicron Variant (N=886,774)
Sex — no. (%)	100	59.0	7.7	33.3
Female	1,555,857 (58.4)	955,508 (60.8)	111,080 (54.4)	489,269 (55.2)
Male	1,107,797 (41.4)	614,088 (39.0)	92,764 (45.4)	395,965 (44.7)
Missing data	4,895 (0.2)	3,045 (0.2)	310 (0.2)	1,540 (0.2)
Age — no. (%)				
18 or 19 yr	86,559 (3.2)	46,445 (3.0)	4,055 (2.0)	36,059 (4.1)
20-24 yr	379,465 (14.3)	151,700 (9.6)	14,071 (6.9)	113,694 (12.8)
25-29 yr	316,504 (11.9)	192,568 (12.2)	20,227 (9.9)	123,709 (14.0)
30-34 yr	355,731 (13.4)	212,628 (13.5)	26,484 (13.0)	116,619 (13.2)
35-39 yr	327,751 (12.3)	197,453 (12.6)	30,097 (14.7)	100,201 (11.3)
40-44 yr	283,074 (10.6)	164,907 (10.5)	31,936 (15.6)	86,231 (9.7)
45-49 yr	244,583 (9.2)	140,024 (8.9)	26,862 (13.2)	77,697 (8.8)
50-54 yr	231,294 (8.7)	136,899 (8.7)	20,326 (10.0)	74,479 (8.4)
55-59 yr	193,811 (7.3)	117,764 (7.5)	14,943 (7.3)	61,124 (6.9)
60-64 yr	131,656 (4.9)	84,101 (5.3)	8,187 (4.0)	39,368 (4.4)
65-69 yr	80,267 (3.0)	53,952 (3.4)	3,251 (1.6)	23,064 (2.6)
70-74 yr	55,988 (2.1)	36,893 (2.3)	1,846 (0.9)	16,859 (1.9)
75-79 yr	30,615 (1.1)	19,748 (1.3)	976 (0.5)	9,891 (1.1)
80-84 yr	15,313 (0.6)	10,058 (0.6)	488 (0.2)	4,787 (0.5)
85-89 yr	7,462 (0.3)	5,069 (0.3)	279 (0.1)	2,104 (0.2)
≥90 yr	3,428 (0.1)	2,412 (0.2)	126 (0.1)	888 (0.1)
Race or ethnic group — no. (%)†				
African	39,865 (1.5)	19,439 (1.2)	1,851 (0.9)	18,575 (2.1)
Caribbean	23,070 (0.9)	10,052 (0.6)	1,527 (0.7)	11,491 (1.3)
Another Black background	3,955 (0.1)	1,938 (0.1)	241 (0.1)	1,776 (0.2)
Arab	8,249 (0.3)	5,277 (0.3)	660 (0.3)	2,812 (0.3)
Bangladeshi	18,372 (0.7)	10,816 (0.7)	1,231 (0.6)	6,305 (0.7)
Chinese	17,803 (0.7)	10,967 (0.7)	1,142 (0.6)	5,694 (0.6)
Indian	88,486 (3.3)	57,385 (3.6)	4,574 (2.2)	26,527 (3.0)
Pakistani	46,291 (1.7)	27,417 (1.7)	3,004 (1.5)	15,870 (1.8)
Another Asian background	34,867 (1.3)	19,979 (1.3)	2,082 (1.0)	12,806 (1.4)
Mixed or multiple ethnic groups	52,395 (2.0)	29,201 (1.9)	3,358 (1.6)	19,746 (2.2)
White	2,215,756 (83.2)	1,312,372 (83.5)	176,390 (86.4)	726,994 (82.0)
Another ethnic background	18,302 (0.7)	10,715 (0.7)	1,180 (0.6)	6,407 (0.7)
Prefer not to say	95,644 (3.6)	56,959 (3.6)	6,914 (3.4)	31,771 (3.6)
NHS region — no. (%)				
East of England	287,326 (10.8)	191,259 (12.2)	22,695 (11.1)	73,372 (8.3)
London	411,283 (15.5)	237,614 (15.1)	24,571 (12.0)	149,000 (16.9)
Midlands	455,325 (17.1)	280,909 (17.9)	35,860 (17.6)	138,556 (15.6)
North East	414,437 (15.6)	232,576 (14.8)	32,467 (15.9)	149,394 (16.8)
North West	444,930 (16.7)	207,429 (13.2)	33,404 (16.4)	204,097 (23.0)
South East	406,968 (15.3)	257,588 (16.4)	33,720 (16.3)	115,660 (13.0)
South West	242,772 (9.1)	165,240 (10.5)	21,437 (10.5)	56,095 (6.3)
Missing	6 (<0.1)	6 (<0.1)	0	0
Index of multiple deprivation — no. (%)‡				
1	482,884 (18.1)	261,116 (16.6)	37,433 (18.3)	184,335 (20.8)
2	529,594 (19.9)	305,748 (19.4)	39,456 (19.3)	184,390 (20.8)
3	540,303 (20.3)	325,218 (20.7)	41,308 (20.2)	173,777 (19.6)
4	551,055 (20.7)	333,456 (21.2)	42,602 (20.9)	174,997 (19.7)
5	550,254 (20.7)	341,620 (21.7)	42,756 (20.9)	165,878 (18.7)
Missing data	9,459 (0.4)	5,463 (0.3)	599 (0.3)	3,397 (0.4)
Previously tested positive — no. (%)				
No	2,301,572 (86.4)	1,312,548 (83.5)	200,400 (98.2)	788,624 (88.9)
Yes	361,977 (13.6)	260,073 (16.5)	3,754 (1.8)	98,150 (11.1)
Vaccine priority group — no. (%)				
Health and social care worker	164,113 (6.2)	113,183 (7.2)	5,657 (2.8)	45,273 (5.1)
Clinically extremely vulnerable	142,602 (5.3)	91,236 (5.9)	7,441 (3.6)	41,323 (4.7)
At risk	482,075 (18.1)	307,240 (19.5)	32,490 (15.9)	142,345 (16.1)
Severely immunosuppressed	22,391 (0.8)	13,985 (0.9)	1,191 (0.6)	7,215 (0.8)

* B.1.617.2 is the delta variant, and B.1.1.529 the omicron variant, of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Percentages may not total 100 because of rounding.
 † Race or ethnic group was determined from data in the National Immunisation Management System register.
 ‡ The index of multiple deprivation is a national indicator of level of deprivation on the basis of small geographic areas of residence; the index ranges from 1 (least deprived) to 5 (most deprived).

Caratteristiche delle persone testate per SARS-CoV-2 in Inghilterra, secondo test positività o negatività e variante.

Tavolo 2.

Table 2. Vaccination Status of Persons Tested for SARS-CoV-2 in England, According to Test Positivity or Negativity and Variant.

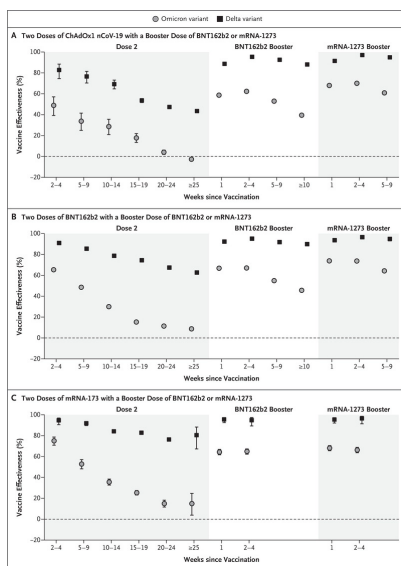
Vaccination Status, Dose, and Interval after Vaccination	Overall (N=2,663,549)	Test-Negative Status (N=1,572,621) number (percent)	Delta Variant (N=204,154)	Omicron Variant (N=886,774)
Unvaccinated	244,716 (9.2)	107,238 (6.8)	36,369 (17.8)	101,109 (11.4)
ChAdOx1 nCoV-19				
Dose 1				
0-3 wk	64 (<0.1)	33 (<0.1)	8 (<0.1)	23 (<0.1)
≥4 wk	16,150 (0.6)	8,470 (0.5)	2,133 (1.0)	5,547 (0.6)
Dose 2				
0 or 1 wk	406 (<0.1)	224 (<0.1)	34 (<0.1)	148 (<0.1)
2-4 wk	740 (<0.1)	476 (<0.1)	28 (<0.1)	236 (<0.1)
5-9 wk	3,484 (0.1)	894 (0.1)	43 (<0.1)	505 (0.1)
10-14 wk	2,700 (0.1)	1,659 (0.1)	274 (0.1)	767 (0.1)
15-19 wk	17,775 (0.7)	10,788 (0.7)	4,013 (2.0)	2,974 (0.3)
20-24 wk	120,979 (4.5)	68,757 (4.4)	29,100 (14.3)	23,122 (2.6)
≥25 wk	292,794 (11.0)	147,721 (9.4)	46,103 (22.6)	98,970 (11.2)
Booster dose				
Any 0-6 days	102,033 (3.8)	54,613 (3.5)	13,404 (6.6)	34,016 (3.8)
BNT162b2				
1 wk	60,212 (2.3)	40,203 (2.6)	2,088 (1.0)	17,921 (2.0)
2-4 wk	163,248 (6.2)	114,050 (7.3)	2,029 (1.0)	49,169 (5.5)
5-9 wk	157,008 (5.9)	98,853 (6.3)	2,291 (1.1)	55,864 (6.3)
≥10 wk	34,081 (1.3)	18,168 (1.2)	343 (0.2)	15,570 (1.8)
mRNA-1273				
1 wk	31,958 (1.2)	22,712 (1.4)	845 (0.4)	8,391 (0.9)
2-4 wk	76,935 (2.9)	53,353 (3.4)	417 (0.2)	23,165 (2.6)
5-9 wk	22,745 (0.9)	13,917 (0.9)	92 (<0.1)	8,736 (1.0)
≥10 wk	80 (<0.1)	38 (<0.1)	1 (<0.1)	41 (<0.1)
ChAdOx1 nCoV-19				
1 wk	138 (<0.1)	107 (<0.1)	10 (<0.1)	41 (<0.1)
2-4 wk	444 (<0.1)	294 (<0.1)	19 (<0.1)	131 (<0.1)
5-9 wk	440 (<0.1)	264 (<0.1)	12 (<0.1)	164 (<0.1)
≥10 wk	84 (<0.1)	48 (<0.1)	0	36 (<0.1)
BNT162b2				
Dose 1				
0-3 wk	12,530 (0.5)	7,038 (0.4)	944 (0.5)	4,548 (0.5)
≥4 wk	54,183 (2.0)	29,759 (1.9)	5,181 (2.6)	19,043 (2.1)
Dose 2				
0 or 1 wk	9,001 (0.3)	5,900 (0.4)	466 (0.2)	2,635 (0.3)
2-4 wk	13,125 (0.5)	9,516 (0.6)	240 (0.1)	3,369 (0.4)
5-9 wk	29,912 (1.1)	20,163 (1.3)	981 (0.5)	8,768 (1.0)
10-14 wk	91,754 (3.4)	61,014 (3.9)	5,562 (2.7)	25,178 (2.8)
15-19 wk	243,470 (9.1)	144,172 (9.2)	17,077 (8.4)	82,221 (9.3)
20-24 wk	138,085 (5.2)	72,016 (4.6)	10,348 (5.1)	55,719 (6.3)
≥25 wk	94,139 (3.5)	51,625 (3.3)	8,531 (4.2)	33,983 (3.8)
Booster dose				
Any 0-6 days	80,592 (3.0)	44,166 (2.8)	3,212 (1.6)	33,214 (3.7)
BNT162b2				
1 wk	44,705 (1.7)	29,459 (1.9)	611 (0.3)	14,615 (1.6)
2-4 wk	87,980 (3.3)	54,874 (3.5)	1,220 (0.6)	21,865 (2.5)
5-9 wk	156,929 (5.9)	110,306 (7.0)	3,769 (1.8)	42,854 (4.8)
≥10 wk	104,325 (3.9)	61,534 (3.9)	1,222 (0.6)	41,569 (4.7)
mRNA-1273				
1 wk	18,221 (0.7)	12,718 (0.8)	195 (0.1)	5,308 (0.6)
2-4 wk	27,480 (1.0)	20,045 (1.3)	147 (0.1)	7,288 (0.8)
5-9 wk	8,158 (0.3)	5,311 (0.3)	40 (<0.1)	2,807 (0.3)
≥10 wk	87 (<0.1)	51 (<0.1)	1 (<0.1)	33 (<0.1)
mRNA-1273				
Dose 1				
0-3 wk	2,544 (0.1)	1,429 (0.1)	134 (0.1)	981 (0.1)
≥4 wk	5,656 (0.2)	3,122 (0.2)	448 (0.2)	2,086 (0.2)
Dose 2				
0 or 1 wk	682 (<0.1)	467 (<0.1)	35 (<0.1)	180 (<0.1)
2-4 wk	1,104 (<0.1)	855 (0.1)	13 (<0.1)	236 (<0.1)
5-9 wk	3,150 (0.1)	2,286 (0.1)	73 (<0.1)	791 (0.1)
10-14 wk	14,324 (0.5)	9,822 (0.6)	674 (0.3)	3,828 (0.4)
15-19 wk	32,913 (1.2)	20,017 (1.3)	1,627 (0.8)	11,269 (1.3)
20-24 wk	16,291 (0.6)	8,961 (0.6)	1,224 (0.6)	6,106 (0.7)
≥25 wk	1,221 (<0.1)	474 (<0.1)	16 (<0.1)	731 (0.1)
Booster dose				
Any 0-6 days	8,787 (0.3)	4,745 (0.3)	203 (0.1)	3,839 (0.4)
BNT162b2				
1 wk	3,439 (0.1)	2,031 (0.1)	15 (<0.1)	1,393 (0.2)
2-4 wk	3,410 (0.1)	2,063 (0.1)	8 (<0.1)	1,339 (0.2)
5-9 wk	36 (<0.1)	20 (<0.1)	0	16 (<0.1)
≥10 wk	3 (<0.1)	0	0	3 (<0.1)
mRNA-1273				
1 wk	3,001 (0.1)	1,851 (0.1)	14 (<0.1)	1,136 (0.1)
2-4 wk	3,067 (0.1)	1,913 (0.1)	5 (<0.1)	1,149 (0.1)
5-9 wk	11 (<0.1)	4 (<0.1)	0	7 (<0.1)

Stato di vaccinazione delle persone sottoposte a test per SARS-CoV-2 in Inghilterra, secondo test positività o negatività e variante.

Un totale di 886.774 persone con malattia sintomatica che sono state infettate dalla variante di omicron sono state identificate durante il periodo di studio mediante sequenziamento o genotipizzazione o per stato negativo al target S e i loro test sono stati collegati al NIMS per lo stato di vaccinazione. Nello stesso periodo sono state identificate 204.154 persone idonee infette dalla variante delta e 1.572.621 controlli negativi ai test idonei (Fig. S2). Le caratteristiche delle persone testate sono mostrate nella **Tabella 1** e lo stato di vaccinazione in base al risultato del test è mostrato nella **Tabella 2**. La distribuzione per sesso, regione geografica e razza o gruppo etnico era simile a quella dei dati nazionali completi sui casi di Covid-19, sebbene vi fosse una percentuale maggiore di giovani adulti (Tabella S1). L'infezione con la variante omicron 14 o più giorni dopo un richiamo si è verificata una mediana di 39 giorni (intervallo, da 14 a 118) dopo il richiamo.

EFFICACIA DEL VACCINO, VARIANTE DELTA

Figura 1.



Efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica causata dalle varianti Delta e Omicron, in base al periodo successivo alla seconda dose e al richiamo.

Tabella 3.

Table 3. Vaccine Effectiveness against Symptomatic Disease Caused by the Delta and Omicron Variants.*

Vaccination Status, Dose, and Interval after Vaccination	Test-Negative Status		Delta Variant		Omicron Variant	
	Controls no.	Case Participants no.	Vaccine Effectiveness (95% CI)†		Case Participants no.	Vaccine Effectiveness (95% CI)†
			%	%		
Unvaccinated	107,238	36,169	Reference		101,109	Reference
CHAdOx1 nCoV-19						
Dose 1						
0-3 wk	33	8			23	
≥4 wk	8,470	2,133	42.9 (39.8 to 45.9)		5,547	17.7 (14.3 to 21.0)
Dose 2						
2-4 wk	476	28	82.8 (74.5 to 88.4)		236	48.9 (39.2 to 57.1)
5-9 wk	894	85	76.5 (70.3 to 81.5)		565	33.7 (25.0 to 41.5)
10-14 wk	1,659	274	69.2 (64.7 to 73.1)		767	28.6 (20.9 to 35.6)
15-19 wk	10,788	4,013	53.6 (51.6 to 55.5)		2,974	17.8 (13.4 to 21.9)
20-24 wk	68,757	29,100	47.4 (46.2 to 48.5)		23,122	4.0 (1.9 to 6.1)
≥25 wk	147,721	46,103	43.5 (42.4 to 44.5)		98,970	-2.7 (-4.2 to -1.2)
Booster dose						
BNT162b2						
1 wk	40,203	2,088	88.7 (88.1 to 89.2)		17,921	58.8 (57.8 to 59.7)
2-4 wk	114,050	2,029	95.4 (95.1 to 95.6)		49,169	62.4 (61.8 to 63.0)
5-9 wk	98,853	2,291	92.6 (92.2 to 92.9)		55,864	52.9 (52.1 to 53.7)
≥10 wk	18,168	343	88.1 (86.7 to 89.3)		15,570	39.6 (38.0 to 41.3)
mRNA-1273						
1 wk	22,722	845	91.5 (90.9 to 92.1)		8,391	68.0 (67.0 to 68.9)
2-4 wk	51,355	417	91.0 (90.7 to 91.3)		21,165	70.1 (69.5 to 70.7)
5-9 wk	13,917	92	94.9 (93.8 to 95.9)		8,736	60.9 (59.7 to 62.1)
≥10 wk	38	1			41	
CHAdOx1 nCoV-19						
1 wk	107	10	77.1 (55.1 to 88.3)		41	57.7 (37.6 to 71.3)
2-4 wk	294	19	82.3 (71.3 to 89.0)		131	55.6 (44.4 to 64.6)
5-9 wk	264	12	83.3 (69.7 to 90.8)		164	46.7 (34.3 to 56.7)
≥10 wk	48	0			36	
BNT162b2						
Dose 1						
0-3 wk	7,038	5381	45.2 (43.3 to 47.1)		4,548	42.8 (40.3 to 45.1)
≥4 wk	29,759	466	72.3 (69.4 to 74.9)		19,043	31.5 (29.9 to 33.1)
Dose 2						
2-4 wk	9,516	240	90.9 (89.6 to 92.0)		3,369	65.5 (63.9 to 67.0)
5-9 wk	20,163	981	85.5 (84.5 to 86.5)		8,768	48.7 (47.1 to 50.2)
10-14 wk	61,014	5,562	78.7 (78.0 to 79.4)		25,178	30.1 (28.7 to 31.5)
15-19 wk	144,172	17,077	74.4 (73.8 to 74.9)		82,221	15.4 (14.2 to 16.6)
20-24 wk	72,018	10,348	67.4 (66.5 to 68.2)		35,719	11.5 (10.1 to 12.9)
≥25 wk	51,625	8,531	62.7 (61.6 to 63.7)		33,983	8.8 (7.0 to 10.5)
Booster dose						
BNT162b2						
1 wk	29,459	631	92.3 (91.6 to 92.9)		14,615	66.9 (66.1 to 67.6)
2-4 wk	64,874	1,220	95.1 (94.8 to 95.4)		21,886	67.2 (66.5 to 67.8)
5-9 wk	110,306	3,769	91.8 (91.4 to 92.1)		42,854	55.0 (54.2 to 55.8)
≥10 wk	61,534	1,222	89.9 (89.2 to 90.5)		41,569	45.7 (44.7 to 46.7)
mRNA-1273						
1 wk	12,718	195	91.7 (92.2 to 94.6)		5,308	74.0 (73.1 to 74.9)
2-4 wk	20,045	147	96.6 (96.0 to 97.1)		7,288	73.9 (73.1 to 74.6)
5-9 wk	5,311	40	94.9 (93.0 to 96.2)		2,807	64.4 (62.6 to 66.1)
≥10 wk	53	1			33	
mRNA-1273						
Dose 1						
0-3 wk	1,429	134	60.1 (51.8 to 66.9)		981	47.9 (43.1 to 52.3)
≥4 wk	3,122	448	57.4 (52.6 to 61.8)		2,086	31.9 (27.3 to 36.1)
Dose 2						
2-4 wk	855	13	94.5 (90.5 to 96.9)		236	75.1 (70.8 to 78.7)
5-9 wk	2,286	73	91.8 (89.6 to 93.6)		791	52.8 (48.2 to 57.1)
10-14 wk	9,822	674	84.1 (82.7 to 85.3)		3,828	35.6 (32.7 to 38.4)
15-19 wk	20,017	1,627	82.8 (81.8 to 83.7)		11,269	25.1 (23.2 to 27.4)
20-24 wk	8,961	1,224	76.2 (74.7 to 77.7)		6,106	15.0 (13.6 to 18.2)
≥25 wk	474	16	80.4 (67.3 to 88.2)		731	14.9 (3.9 to 24.7)
Booster dose						
BNT162b2						
1 wk	2,031	15	95.5 (92.5 to 97.3)		1,393	64.3 (61.7 to 66.8)
2-4 wk	2,063	8	94.7 (89.3 to 97.3)		1,339	64.9 (62.3 to 67.3)
5-9 wk	20	0			16	
≥10 wk	0	0			3	
mRNA-1273						
1 wk	1,851	14	95.3 (92.1 to 97.2)		1,136	68.1 (65.6 to 70.5)
2-4 wk	1,913	5	96.4 (91.4 to 98.5)		1,149	66.3 (63.7 to 68.8)
5-9 wk	4	0			7	

* CI denotes confidence interval.
† To ensure reasonable precision, estimates are given if there are at least 30 case participants or 2000 controls.

Efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica causata dalle varianti Delta e Omicron.

L'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica nelle persone che hanno ricevuto un ciclo primario del vaccino ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2 o mRNA-1273 in base al periodo dopo l'immunizzazione primaria con seconde dosi e dopo una terza dose con BNT162b2 o mRNA-1273 è mostrata in [Figura 1](#) e [tabella 3](#) e S2. Con la variante delta, l'efficacia del vaccino dopo due dosi del ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 è iniziata all'82,8% (intervallo di confidenza 95% [CI], 74,5-88,4) dopo 2-4 settimane, ma è scesa al 43,5% (IC 95%, 42,4 a 44,5) dopo 25 o più settimane. Con i vaccini a RNA messaggero (mRNA), l'efficacia dopo due dosi era maggiore in tutti i periodi, ma c'era anche evidenza di diminuzione. Dopo un richiamo con un vaccino mRNA, l'efficacia del vaccino ha raggiunto oltre il 95% con qualsiasi ciclo primario ed è rimasta elevata fino ai punti di follow-up più lunghi (massimo, ≥ 10 settimane).

EFFICACIA DEL VACCINO, VARIANTE OMICRON

L'efficacia del vaccino è stata inferiore per la variante omicron rispetto alla variante delta a tutti gli intervalli dopo la vaccinazione e per tutte le combinazioni di cicli primari e dosi di richiamo studiate. Tra coloro che avevano ricevuto due dosi di ChAdOx1 nCoV-19, da 20 a 24 settimane dopo la seconda dose non è stato osservato quasi nessun effetto protettivo della vaccinazione contro la malattia sintomatica causata dalla variante omicron. Tra coloro che avevano ricevuto due dosi di BNT162b2, l'efficacia del vaccino è stata del 65,5% (95% CI, 63,9-67,0) da 2 a 4 settimane dopo la seconda dose, scendendo al 15,4% (95% CI, 14,2-16,6) dopo 15-19 settimane e scendendo ulteriormente all'8,8% (IC 95%, da 7,0 a 10,5) dopo 25 o più settimane. L'efficacia del vaccino di due dosi di vaccino mRNA-1273 ha avuto una riduzione simile nel tempo dal 75,1% (IC 95%, 70,8-78,7) dopo 2-4 settimane al 14,9% (IC 95%, 3,9-24).

Tra le persone che hanno ricevuto ChAdOx1 nCoV-19 come ciclo primario, da 2 a 4 settimane dopo una dose di richiamo di BNT162b2, l'efficacia del vaccino è aumentata al 62,4% (IC 95%, 61,8-63,0) prima di scendere al 39,6% (IC 95%, 38,0 a 41,1) dopo 10 o più settimane. Il vaccino di richiamo mRNA-1273 ha aumentato l'efficacia al 70,1% (IC al 95%, da 69,5 a 70,7) dopo 2-4 settimane. Questo è sceso al 60,9% (IC al 95%, da 59,7 a 62,1) dopo 5-9 settimane. L'efficacia del vaccino era più bassa tra coloro che hanno ricevuto un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 con un vaccino di richiamo ChAdOx1 nCoV-19. Il calo dell'efficacia è stato più notevole contro la variante omicron, per la quale l'efficacia del vaccino era del 46,7% (IC 95%, da 34,3 a 56,7) a 5-9 settimane.

Tra le persone che hanno ricevuto BNT162b2 come ciclo primario, da 2 a 4 settimane dopo una dose di richiamo di BNT162b2, l'efficacia del vaccino è aumentata al 67,2% (IC 95%, 66,5-67,8) prima di scendere al 45,7% (IC 95%, 44,7-46,7) dopo 10 o più settimane. Il richiamo dell'mRNA-1273 ha aumentato l'efficacia del vaccino al 73,9% (95% CI, 73,1-74,6) dopo 2-4 settimane prima di diminuire al 64,4% (95% CI, 62,6-66,1) dopo 5-9 settimane. Dopo un ciclo primario di mRNA-1273, l'efficacia del vaccino è aumentata al 64,9% (95% CI, da 62,3 a 67,3) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di BNT162b2 e al 66,3% (95% CI, da 63,7 a 68,8) da 2 a 4 settimane dopo un booster di mRNA-1273.

Discussione



I nostri risultati indicano che l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica causata dalla variante omicron è sostanzialmente inferiore rispetto alla variante delta. Dopo due dosi, l'efficacia del vaccino è

diminuita rapidamente, con effetti molto limitati osservati a partire da 20 settimane dopo la seconda dose di qualsiasi vaccino. Le dosi di richiamo hanno determinato un aumento sostanziale della protezione contro infezioni lievi; tuttavia, dopo le dosi di richiamo è stata osservata anche una diminuzione della protezione contro le malattie sintomatiche. Non siamo in grado di determinare la protezione contro forme gravi di malattia utilizzando il metodo caso-controllo negativo al test qui a causa del piccolo numero di casi di omicron che hanno portato al ricovero fino ad ora nel nostro set di dati e del ritardo naturale tra l'infezione e gli esiti più gravi.¹⁹

Questi risultati sono coerenti con i dati di neutralizzazione per la variante omicron. Studi sudafricani, tedeschi e britannici indicano una riduzione dell'attività neutralizzante di un fattore da 20 a 40 nei campioni di siero ottenuti da destinatari di due dosi di BNT162b2 rispetto alla neutralizzazione contro virus pandemici precoci e di un fattore di almeno 10 rispetto a con neutralizzazione contro la variante delta.^{3-5,34} In campioni di siero ottenuti da riceventi di due dosi di ChAdOx1 nCoV-19, è stata osservata una maggiore riduzione dell'attività neutralizzante, con un'elevata percentuale di campioni di siero postvaccinazione aventi attività neutralizzante al di sotto del limite di quantificazione nel dosaggio.³⁴ È stata osservata una maggiore attività neutralizzante dopo una dose di richiamo.^{3,4,34}

Sebbene sia stata osservata una correlazione tra i livelli di anticorpi neutralizzanti e l'efficacia del vaccino contro l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 a livello di popolazione⁶, una correlazione simile con l'efficacia contro malattie gravi è molto meno certa. Con le varianti precedenti, l'efficacia del vaccino contro le malattie gravi, inclusi il ricovero e la morte, è stata maggiore ed è stata mantenuta per un periodo più lungo rispetto all'efficacia contro le malattie lievi.^{16,19} È probabile che le risposte immunitarie cellulari svolgano un ruolo relativamente più importante nella protezione poiché gli anticorpi diminuiscono con il tempo dall'infezione o dalla vaccinazione; la diminuzione degli anticorpi può aumentare il rischio di infezione da SARS-CoV-2 anche se l'immunità cellulare probabilmente limita la progressione verso una malattia grave.³⁵ È probabile che anche l'immunità cellulare svolga un ruolo importante nella protezione contro le varianti SARS-CoV-2.³⁵ La stima dell'efficacia contro la malattia grave causata dalla variante omicron seguirà un ritardo; tuttavia, sulla base dell'esperienza con altre varianti e delle prime stime dei tassi di ospedalizzazione, è probabile che l'efficacia del vaccino contro la malattia grave sia sostanzialmente superiore alle stime contro la malattia sintomatica.^{19,36}

Le popolazioni che hanno ricevuto diversi vaccini come ciclo primario sono diverse. Ad esempio, ChAdOx1 nCoV-19 è stato il principale vaccino utilizzato all'inizio del programma nelle case di cura e tra le persone nei gruppi a rischio clinico. Inoltre, i vaccini mRNA sono stati i principali vaccini utilizzati nelle persone di età inferiore ai 40 anni dopo l'associazione segnalata tra ChAdOx1 nCoV-19 e trombocitopenia trombotica indotta dal vaccino.³⁷ Sebbene siano stati apportati aggiustamenti per età e fattori di rischio clinico, queste differenze di età possono spiegare alcune delle differenze nei risultati per il ciclo primario, ad esempio, è probabile che l'elevata efficacia del vaccino contro omicron da 2 a 9 settimane dopo la seconda dose di BNT162b2 essere principalmente tra giovani adulti e adolescenti vaccinati di recente. Si notano differenze anche nelle popolazioni che hanno ricevuto una dose di richiamo rispetto a quelle che hanno ricevuto solo due dosi, con la prima orientata verso le popolazioni più anziane con condizioni più coesistenti. Le persone che non hanno ancora ricevuto un richiamo potrebbero non averlo ricevuto per ragioni che possono essere associate al rischio di esposizione; ad

esempio, la vaccinazione di richiamo potrebbe essere stata ritardata a causa di un focolaio in un ambiente chiuso. È particolarmente probabile che l'analisi con i booster ChAdOx1 nCoV-19 sia soggetta a bias perché questo vaccino non era raccomandato come booster nel Regno Unito; pertanto, potrebbero essersi verificati alcuni errori di classificazione ed è probabile che le persone che hanno ricevuto ChAdOx1 nCoV-19 lo abbiano fatto a causa di controindicazioni ad altri vaccini.

L'ampia scala di test e sequenziamento nel Regno Unito, così come l'uso di un registro vaccinale nazionale, ha consentito una rapida valutazione dell'efficacia del vaccino contro l'infezione sintomatica con la variante omicron. Tuttavia, lo studio presenta alcune limitazioni e i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela. Durante questo primo periodo di circolazione della nuova variante, gran parte dei casi si è verificata tra i viaggiatori. Le persone che hanno segnalato viaggi all'estero nelle 2 settimane precedenti sono state escluse da questa analisi; tuttavia, non tutti i viaggiatori potrebbero essere stati esclusi e i contatti dei viaggiatori non saranno stati identificati. È probabile che questo gruppo abbia un'esposizione diversa rispetto alla popolazione più ampia e potrebbe anche avere diversi livelli di copertura vaccinale. Pertanto, può essere presente un confondimento residuo.¹⁹

In questa analisi, il nostro gruppo di confronto è costituito da persone non vaccinate, che costituiscono una percentuale molto piccola di persone in diverse coorti di età. È probabile che queste persone differiscano dalla popolazione generale in base a caratteristiche che potrebbero confondere le nostre stime sull'efficacia del vaccino. In questa analisi che copre tutte le età, questo tipo di confondimento può essere meno problematico rispetto alle analisi limitate alle popolazioni anziane. Inoltre, recenti analisi che utilizzano diversi gruppi di controllo hanno mostrato una buona concordanza tra le analisi che utilizzano un gruppo di controllo non vaccinato e le analisi che stimano l'efficacia relativa del vaccino tra le persone che hanno ricevuto una dose di richiamo rispetto a quelle che hanno ricevuto due dosi. Le dosi di richiamo sono state introdotte solo di recente in Inghilterra; perciò, siamo in grado di stimare l'efficacia del vaccino solo per un breve periodo dopo la vaccinazione di richiamo e non abbiamo informazioni sulla durata della protezione dopo una dose di richiamo. Potrebbero essersi verificati anche alcuni errori di classificazione a causa sia della sensibilità e della specificità imperfette dei test PCR, sia dell'uso di *S* target negativo per identificare i casi di omicron.

I nostri risultati indicano che due dosi di vaccinazione con BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19 non sono sufficienti per fornire livelli adeguati di protezione contro l'infezione con la variante omicron e la malattia lieve. Il potenziamento con BNT162b2 o mRNA-1273 ha fornito un sostanziale aumento della protezione contro le malattie lievi, sebbene nel tempo si sia verificato un declino. I booster probabilmente offriranno livelli ancora maggiori di protezione contro malattie gravi e mortali. I nostri risultati supportano la massimizzazione della copertura con le terze dosi di vaccino in popolazioni altamente vaccinate come nel Regno Unito. Sarà necessario un ulteriore follow-up per valutare la protezione contro malattie gravi e la durata della protezione dopo la vaccinazione di richiamo.

Supportato dall'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito (UKHSA). Il Dr. Simons è sostenuto da una borsa di dottorato del Consiglio per la ricerca in biotecnologie e scienze biologiche (numero di borsa BB/M009513/1).

I [moduli di divulgazione](#) forniti dagli autori sono disponibili con il testo completo di questo articolo su NEJM.org.

dott. Andrews e Stowe hanno contribuito in egual modo a questo articolo.

I test e la vaccinazione per la sorveglianza della malattia da coronavirus 2019 (Covid-19) sono intrapresi ai sensi del regolamento 3 dei regolamenti del 2002 del servizio sanitario (controllo delle informazioni sui pazienti) per raccogliere informazioni riservate sui pazienti (www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/1438/regolamento/3/fatto) ai sensi delle Sezioni 3(i) da (a) a (c), 3(i)(d) (i) e (ii) e 3. Il protocollo di studio è stato oggetto di una revisione interna da parte del Public Health England Research Ethics e Governance Group ed è risultata pienamente conforme a tutti i requisiti normativi. Dato che non sono state identificate questioni normative e che la revisione etica non è un requisito per questo tipo di lavoro, è stato deciso che una revisione etica completa non sarebbe stata necessaria.

Questo articolo è stato pubblicato il 2 marzo 2022 su NEJM.org.

Ringraziamo l'UKHSA Covid-19 Data Science Team e l'UKHSA Outbreak Surveillance Team e lo staff di NHS England, NHS Digital e NHS Test and Trace per i loro ruoli nello sviluppo e nella gestione dei sistemi di test, identificazione delle varianti e vaccinazione Covid-19 e set di dati, nonché i vaccinatori del NHS e il personale dei laboratori del NHS, dei laboratori UKHSA e dei laboratori del faro; il personale del Wellcome Sanger Institute e di altri laboratori coinvolti nel sequenziamento dell'intero genoma di campioni di Covid-19; e i membri del comitato congiunto per la vaccinazione e l'immunizzazione e il gruppo tecnico della variante del Regno Unito per consigli e feedback sullo sviluppo di questo studio.

Affiliazioni d'autore

Dall'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito (NA, JS, FK, S. Toffa, TR, EG, CG, MK, NG, A.-MO, DS, PBB, AZ, SN, NIBAA, S. Thelwall, GD, RM, GA, SG, RE, SNL, MZ, CNJC, KB, SH, MC, MR, JLB), il National Institute for Health Research (NIHR) Health Protection Research Unit in Vaccines and Immunisation, London School of Hygiene and Tropical Medicine (NA, GA, CNJC, KB, MR, JLB), Pediatric Infectious Diseases Research Group, St. George's University of London (RM, SNL), Medical Research Council Center for Global Infectious Disease Analysis (NF) e NIHR Health Protection Research Unit per le infezioni respiratorie (NF, MZ, JLB), Imperial College London e Guy's and St. Thomas's Hospital NHS Trust (MC), Londra, Wellcome Sanger Institute, Hinxton (JCB), e Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance, University of Oxford, Oxford (SH), tutto nel Regno Unito.

Il Dr. Lopez Bernal può essere contattato all'indirizzo jamie.lopezbernal2@phe.gov.uk o presso l'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito, 61 Colindale Ave., Londra, NW9 5EQ, Regno Unito.

Materiale supplementare

[Appendice supplementare](#)

PDF

402KB

Riferimenti (37)



1. Organizzazione mondiale della Sanità. Classificazione di omicron (B.1.1.529): variante preoccupante SARS-CoV-2. 26 novembre 2021 ([https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)).
[Google Scholar](#)
2. Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie. Implicazioni dell'ulteriore comparsa e diffusione della variante preoccupante SARS-CoV-2 B.1.1.529 (micron) per l'UE/SEE — primo aggiornamento. 2 dicembre 2021 (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/threat-assessment-covid-19-emergence-sars-cov-2-variant-omicron-december-2021.pdf>).
[Google Scholar](#)
3. Cele S , Jackson L , Khoury DS , et al. SARS-CoV-2 omicron ha una fuga ampia ma incompleta della neutralizzazione provocata da Pfizer BNT162b2 e richiede ACE2 per l'infezione. 17 dicembre 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.08.21267417v3>). pre stampa.
[Google Scholar](#)
4. Wilhelm A , Widera M , Grikscheit K , et al. Neutralizzazione ridotta della variante omicron SARS-CoV-2 da sieri vaccinali e anticorpi monoclonali. 13 dicembre 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432v4>). pre stampa.
[Google Scholar](#)
5. Dejnirattisai W , Huo J , Zhou D , et al. Omicron-B.1.1.529 porta a una fuga diffusa dalle risposte anticorpali neutralizzanti. 22 dicembre 2021 (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.03.471045v2>). pre stampa.
[Google Scholar](#)
6. Khoury DS , Cromer D , Reynaldi A , et al. I livelli di anticorpi neutralizzanti sono altamente predittivi della protezione immunitaria dall'infezione sintomatica da SARS-CoV-2. *Nat Med* 2021 ;27: 1205 - 1211 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
7. Addetia A , Crawford KHD , Dingens A , et al. Gli anticorpi neutralizzanti sono correlati alla protezione da SARS-CoV-2 negli esseri umani durante un'epidemia di peschereccio con un alto tasso di attacco. *J Clin Microbiol* 2020 ;58(11): e02107-20 - e02107-20 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

-
8. Jeffery-Smith A , Rowland TAJ , Patel M , et al. Reinfezione con nuove varianti di SARS-CoV-2 dopo infezione naturale: una coorte osservazionale prospettica in 13 case di cura in Inghilterra. *Lancetta sana Longev* 2021 ;2(12): e811 - e819 .
[Riferimento incrociato](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
9. Polack FP , Thomas SJ , Kitchin N , et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19. *N Inglese J Med* 2020 ;383: 2603 - 2615 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
10. Voysey M , Clemens SAC , Madhi SA , et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro SARS-CoV-2: un'analisi provvisoria di quattro studi randomizzati controllati in Brasile, Sud Africa e Regno Unito. *Lancetta* 2021 ;397: 99 - 111 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
11. Baden LR , El Sahly HM , Essink B , et al. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N Inglese J Med* 2021 ;384: 403 - 416 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
12. Lopez Bernal J , Andrews N , Gower C , et al. Efficacia dei vaccini Pfizer-BioNTech e Oxford-AstraZeneca su sintomi correlati al covid-19, ricoveri ospedalieri e mortalità negli anziani in Inghilterra: test caso-controllo negativo. *BMJ* 2021 ;373: n1088 - n1088 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
13. Hall VJ , Foulkes S , Saei A , et al. Copertura del vaccino COVID-19 negli operatori sanitari in Inghilterra ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA contro l'infezione (SIREN): uno studio prospettico, multicentrico, di coorte. *Lancetta* 2021 ;397: 1725 - 1735 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
14. Thompson MG , Burgess JL , Naleway AL , et al. Stime provvisorie dell'efficacia dei vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 COVID-19 nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 tra il personale sanitario, i primi soccorritori e altri lavoratori essenziali e in prima linea - otto sedi negli Stati Uniti, dicembre 2020-marzo 2021. *MMWR Morb Rep. mortale settimanale* 2021 ;70: 495 - 500 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
15. Dagan N , Barda N , Kepten E , et al. Vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19 in un ambiente di vaccinazione di massa a livello nazionale. *N Inglese J Med* 2021 ;384: 1412 - 1423 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
16. Abu-Raddad LJ , Chemaitelly H , Butt AA . Efficacia del vaccino BNT162b2 Covid-19 contro le varianti B.1.1.7 e B.1.351. *N Inglese J Med* 2021 ;385: 187 - 189 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-

-
17. Lopez Bernal J , Andrews N , Gower C , et al. Efficacia dei vaccini Covid-19 contro la variante B.1.617.2 (delta). *N Inglese J Med* 2021 ;385: 585 - 594 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
18. Pouwels KB , Pritchard E , Matthews PC , et al. Impatto del delta sulla carica virale e sull'efficacia del vaccino contro le nuove infezioni da SARS-CoV-2 nel Regno Unito. 24 agosto 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.18.21262237v1>). pre stampa.
[Google Scholar](#)
-
19. Andrews N , Tessier E , Stowe J , et al. Durata della protezione contro le malattie lievi e gravi con i vaccini Covid-19. *N Inglese J Med* 2022 ;386: 340 - 350 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
20. Tada T , Zhou H , Dcosta BM , Samanovic MI , Mulligan MJ , Landau NR . Resistenza parziale delle varianti delta SARS-CoV-2 agli anticorpi provocati dal vaccino e ai sieri convalescenti. *iScience* 2021 ;24(11): 103341 - 103341 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
21. Goldberg Y , Mandel M , Bar-On YM , et al. Immunità calante del vaccino BNT162b2: uno studio nazionale da Israele. 30 agosto 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1>). pre stampa.
[Google Scholar](#)
-
22. Israele A , Merzon E , Schäffer AA , et al. Tempo trascorso dal vaccino BNT162b2 e rischio di infezione da SARS-CoV-2 in un'ampia coorte. 5 agosto 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.03.21261496v1>). pre stampa.
[Google Scholar](#)
-
23. Mizrahi B , Lotan R , Kalkstein N , et al. Correlazione delle infezioni rivoluzionarie da SARS-CoV-2 al tempo trascorso dal vaccino: studio preliminare. 31 luglio 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.21261317v1>). pre stampa.
[Google Scholar](#)
-
24. Andrews N , Stowe J , Kirsebom F , Gower C , Ramsay M , Lopez Bernal J. Efficacia del vaccino booster BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 contro i sintomi correlati al covid-19 in Inghilterra: test dello studio caso-controllo negativo. 15 novembre 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.15.21266341v1>). pre stampa.
[Google Scholar](#)
-
25. Bar-On YM , Goldberg Y , Mandel M , et al. Protezione del richiamo del vaccino BNT162b2 contro Covid-19 in Israele. *N Inglese J Med* 2021 ;385: 1393 - 1400 .

[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

26. Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. SARS-CoV-2 varianti preoccupanti e varianti allo studio in Inghilterra: aggiornamento di omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) sui casi, fallimento del bersaglio del gene S e valutazione del rischio. 8 dicembre 2021 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1039644/Omicron_SGTF_case_update_FINAL.pdf).
- [Google Scholar](#)
-
27. Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. Rapporto sulla sorveglianza del vaccino COVID-19: settimana 49. 2021 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1039677/Vaccine_surveillance_report_-_week_49.pdf).
- [Google Scholar](#)
-
28. Dipartimento di salute e assistenza sociale. Consulenza JCVI sulla risposta del vaccino del Regno Unito alla variante omicron. Rapporto indipendente. 29 novembre 2021 (https://www.gov.uk/government/publications/uk-vaccine-response-to-the-omicron-variant-jcvi-advice/jcvi-advice-on-the-uk-vaccine-response_-_alla-variante-micron).
- [Google Scholar](#)
-
29. NHS Inghilterra. Programmi nazionali di vaccinazione contro il COVID-19 e l'influenza. 2021 (<https://www.england.nhs.uk/contact-us/privacy-notice/national-flu-vaccination-programme/>).
- [Google Scholar](#)
-
30. Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. COVID-19: il libro verde, capitolo 14a: informazioni sulla vaccinazione contro il coronavirus (COVID-19) per i professionisti della salute pubblica. 2020 (<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>).
- [Google Scholar](#)
-
31. SSN digitale. COVID-19 — metodologia di identificazione dell'elenco dei pazienti schermato ad alto rischio. 2020 (<https://digital.nhs.uk/coronavirus/shielded-patient-list/methodology/rule-logic>).
- [Google Scholar](#)
-
32. Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. SARS-CoV-2 varianti preoccupanti e varianti allo studio in Inghilterra: variante preoccupante: omicron, VOC-21NOV-01 (B.1.1.529). Briefing tecnico 30. 3 dicembre 2021 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1038404/Technical_Briefing_30.pdf).
- [Google Scholar](#)
-
33. Salute pubblica Inghilterra, GitHub. Definizioni di varianti standardizzate. 2021 (https://github.com/phe-genomics/variant_definitions).

[Google Scholar](#)

-
34. Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. SARS-CoV-2 varianti preoccupanti e varianti sotto inchiesta in Inghilterra. Briefing tecnico 31. 10 dicembre 2021 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042367/technical_briefing-31-10-december-2021.pdf).
- [Google Scholar](#)
-
35. Goel RR , Pittore MM , Apostolidis SA , et al. I vaccini mRNA inducono una memoria immunitaria duratura a SARS-CoV-2 e varianti preoccupanti. *Scienza* 2021 ;374(6572): abm0829 - abm0829 .
- [Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-
36. Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. SARS-CoV-2 varianti preoccupanti e varianti sotto inchiesta in Inghilterra. Briefing tecnico 34. 14 gennaio 2022 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1048395/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf).
- [Google Scholar](#)
-
37. Pavord S , Scully M , Hunt BJ , et al. Caratteristiche cliniche della trombocitopenia e della trombosi immunitarie indotte dal vaccino. *N Inglese J Med* 2021 ;385: 1680 - 1689 .
- [Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

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

Di più

VACCINI

INFEZIONE VIRALE

More from the week of March 3, 2022[←](#) [→](#)**IMAGES IN CLINICAL MEDICINE****Idioidosis Associated with Imported Aromatherapy Spray** **Isolated Persistent Left Superior Vena Cav**

P.-T. Tang and K. Chan