

ARTICOLI | [PRIMA ONLINE](#)

Trasmissione comunitaria e cinetica della carica virale della variante SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) in individui vaccinati e non vaccinati nel Regno Unito: uno studio di coorte prospettico longitudinale

Anika Singanayagam, PhD * • Seran Hakki, PhD * • Jake Dunning, PhD * • Kieran J Madon, MSc •

Michael A Crone, MBBCh • Aleksandra Koycheva, BSc • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)[Accesso Libero](#) • Pubblicato: 29 ottobre 2021 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4) •

Riepilogo

Sfondo

La variante SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) è altamente trasmissibile e si sta diffondendo a livello globale, anche nelle popolazioni con alti tassi di vaccinazione. Abbiamo mirato a studiare la trasmissione e la cinetica della carica virale in individui vaccinati e non vaccinati con infezione da variante delta lieve nella comunità.

metodi

Tra il 13 settembre 2020 e il 15 settembre 2021, 602 contatti comunitari (identificati tramite il sistema di tracciabilità dei contatti del Regno Unito) di 471 casi indice di COVID-19 del Regno Unito sono stati reclutati per lo studio di coorte Assessment of Transmission and Contagiousness of COVID-19 in Contacts e ha contribuito con 8145 campioni del tratto respiratorio superiore dal campionamento giornaliero per un massimo di 20 giorni. I contatti esposti domestici e non domestici di età pari o superiore a 5 anni erano idonei per il reclutamento se potevano fornire il consenso informato e accettare l'auto-tamponamento del tratto respiratorio superiore. Abbiamo analizzato il rischio di

sione per stato di vaccinazione per 231 contatti esposti a 162 casi indice di infezione da variante

collegati epidemiologicamente. Abbiamo confrontato le traiettorie della carica vira div



completamente vaccinati con infezione delta (n=29) con individui non vaccinati con delta (n=16), alfa (B.1.1.7; n=39), e infezioni pre-alfa (n=49). Gli esiti primari per l'analisi epidemiologica erano la valutazione del tasso di attacco secondario (SAR) nei contatti familiari stratificato per stato vaccinale di contatto e stato vaccinale dei casi indice. Gli esiti primari per l'analisi della cinetica della carica virale erano rilevare le differenze nella carica virale di picco, nel tasso di crescita virale e nel tasso di declino virale tra i partecipanti in base alla variante SARS-CoV-2 e allo stato di vaccinazione.

risultati

Il SAR nei contatti familiari esposti alla variante delta era del 25% (95% CI 18-33) per gli individui completamente vaccinati rispetto al 38% (24-53) negli individui non vaccinati. Il tempo mediano tra la seconda dose di vaccino e il reclutamento nello studio nei contatti completamente vaccinati è stato più lungo per gli individui infetti (mediana 101 giorni [IQR 74-120]) rispetto agli individui non infetti (64 giorni [32-97], $p=0,001$). Il SAR tra i contatti familiari esposti a casi indice completamente vaccinati era simile ai contatti familiari esposti a casi indice non vaccinati (25% [95% CI 15-35] per vaccinati vs 23% [15-31] per i non vaccinati). 12 (39%) di 31 infezioni in contatti familiari completamente vaccinati sono derivate da casi indice collegati epidemiologicamente a vaccinazione completa, ulteriormente confermati dall'analisi genomica e virologica in tre coppie di casi indice-contatto. Sebbene la carica virale di picco non differisse in base allo stato di vaccinazione o al tipo di variante, essa aumentava modestamente con l'età (differenza di 0,39 [intervallo di credibilità al 95% da -0,03 a 0,79] nella carica virale di picco \log_{10} per ml tra le persone di età 10 anni e 50 anni). Gli individui completamente vaccinati con infezione da variante delta hanno avuto un tasso medio di diminuzione della carica virale più rapido (probabilità a posteriori $>0,84$) ($0,95 \log_{10}$ copie per ml al giorno) rispetto agli individui non vaccinati con infezioni varianti pre-alfa (0,69), alfa (0,82) o delta (0,79). All'interno degli individui, una crescita più rapida della carica virale è stata correlata con una carica virale di picco più elevata (correlazione 0,42 [intervallo credibile al 95% da 0,13 a 0,65]) e un declino più lento ($-0,44$ [da $-0,67$ a $-0,18$]).

Interpretazione

La vaccinazione riduce il rischio di infezione della variante delta e accelera la clearance virale. Tuttavia, gli individui completamente vaccinati con infezioni rivoluzionarie hanno una carica virale di picco simile ai casi non vaccinati e possono trasmettere efficacemente l'infezione in ambienti domestici, compresi i contatti completamente vaccinati. Le interazioni ospite-virus nelle prime fasi dell'infezione possono modellare l'intera traiettoria virale.

Finanziamento

Istituto nazionale per la ricerca sanitaria.



- [Visualizza i contenuti correlati per questo articolo](#)

introduzione

Sebbene l'obiettivo principale della vaccinazione sia proteggere gli individui dalla grave malattia da COVID-19 e dalle sue conseguenze, la misura in cui i vaccini riducono la trasmissione successiva di SARS-CoV-2 è fondamentale per contenere la pandemia. Questo risultato dipende dalla capacità dei vaccini di proteggere dalle infezioni e dalla misura in cui la vaccinazione riduce l'infettività delle infezioni da esordio.

+

Research in context

Evidence before this study

The SARS-CoV-2 delta variant is spreading globally, including in populations with high vaccination coverage. While vaccination remains highly effective at attenuating disease severity and preventing death, vaccine effectiveness against infection is reduced for delta. Determining the extent of transmission from vaccinated delta-infected individuals to their vaccinated contacts is a public health priority. Comparing the upper respiratory tract (URT) viral load kinetics of delta infections with those of other variants gives insight into potential mechanisms for its increased transmissibility. We searched PubMed and *medRxiv* for articles published between database inception and Sept 20, 2021, using search terms describing "SARS-CoV-2, delta variant, viral load, and transmission". Two studies longitudinally sampled the URT in vaccinated and unvaccinated delta variant-infected individuals to compare viral load kinetics. In a retrospective study of a cohort of hospitalised patients in Singapore, more rapid viral load decline was found in vaccinated individuals than unvaccinated cases. However, the unvaccinated cases in this study had moderate-to-severe infection, which is known to be associated with prolonged shedding. The second study longitudinally sampled professional USA sports players. Again, clearance of delta viral RNA in vaccinated cases was faster than in unvaccinated cases, but only 8% of unvaccinated cases had delta variant infection, complicating interpretation. Lastly, a report of a single-source nosocomial outbreak of a distinct delta sub-lineage in Vietnamese health-care workers plotted viral load kinetics



(without comparison with unvaccinated delta infections) and demonstrated transmission between fully vaccinated health-care workers in the nosocomial setting. The findings



therefore not be generalisable beyond the particular setting and distinct viral sub-lineage investigated.

Added value of this study

The majority of SARS-CoV-2 transmission occurs in households, but transmission between fully vaccinated individuals in this setting has not been shown to date. To ascertain secondary transmission with high sensitivity, we longitudinally followed index cases and their contacts (regardless of symptoms) in the community early after exposure to the delta variant of SARS-CoV-2, performing daily quantitative RT-PCR on URT samples for 14–20 days. We found that the secondary attack rate in fully vaccinated household contacts was high at 25%, but this value was lower than that of unvaccinated contacts (38%). Risk of infection increased with time in the 2–3 months since the second dose of vaccine. The proportion of infected contacts was similar regardless of the index cases' vaccination status. We observed transmission of the delta variant between fully vaccinated index cases and their fully vaccinated contacts in several households, confirmed by whole-genome sequencing. Peak viral load did not differ by vaccination status or variant type but did increase modestly with age. Vaccinated delta cases experienced faster viral load decline than did unvaccinated alpha or delta cases. Across study participants, faster viral load growth was correlated with higher peak viral load and slower decline, suggesting that host–virus interactions early in infection shape the entire viral trajectory. Since our findings are derived from community household contacts in a real-life setting, they are probably generalisable to the general population.

Implications of all the available evidence

Although vaccines remain highly effective at preventing severe disease and deaths from COVID-19, our findings suggest that vaccination is not sufficient to prevent transmission of the delta variant in household settings with prolonged exposures. Our findings highlight the importance of community studies to characterise the epidemiological phenotype of new SARS-CoV-2 variants in increasingly highly vaccinated populations. Continued public health and social measures to curb transmission of the delta variant remain important, even in vaccinated individuals.

La vaccinazione è risultata efficace nel ridurre la trasmissione domestica della variante alfa (B.1.1.7) del
1 e gli individui infetti e vaccinati avevano una carica virale inferiore nel tratto respiratorio



superiore (URT) rispetto alle infezioni negli individui non vaccinati,² che è indicativo di ridotta infettività.^{3, 4} Tuttavia, la variante delta (B.1.617.2), che è più trasmissibile della variante alfa,^{5, 6} è ora il ceppo dominante in tutto il mondo. Dopo un grande focolaio in India, il Regno Unito è stato uno dei primi paesi a segnalare un forte aumento dell'infezione della variante delta. I vaccini attuali rimangono altamente efficaci nel prevenire il ricovero in ospedale e la morte per infezione delta.⁷ Tuttavia, l'efficacia del vaccino contro l'infezione è ridotta per delta, rispetto a alfa,^{8, 9} e la variante delta continua a causare un alto carico di casi anche in paesi con un'elevata copertura vaccinale. I dati sono scarsi sul rischio di trasmissione comunitaria del delta da individui vaccinati con infezioni lievi.

Riportiamo qui i dati di uno studio basato sulla comunità del Regno Unito, lo studio Assessment of Transmission and Contagiousness of COVID-19 in Contacts (ATACCC), in cui i contatti ravvicinati ambulatoriali di casi confermati di COVID-19 sono stati sottoposti a campionamento URT longitudinale giornaliero, con raccolta dei dati clinici ed epidemiologici associati. Abbiamo mirato a quantificare la trasmissione domestica della variante delta e valutare l'effetto dello stato vaccinale sul rischio di infezione dei contatti e sull'infettività dei casi indice, incluse (1) famiglie con contatti non vaccinati e casi indice e (2) famiglie con contatti completamente vaccinati e casi indice completamente vaccinati. Abbiamo anche confrontato le traiettorie di RNA virale URT campionate in sequenza da individui con infezioni non gravi delta, alfa e pre-alfa SARS-CoV-2 per dedurre gli effetti dello stato della variante SARS-CoV-2 e,

metodi

Disegno dello studio e partecipanti

ATACCC è uno studio di coorte longitudinale osservazionale sui contatti comunitari di casi di SARS-CoV-2. Ai contatti dei casi indice sintomatici confermati dalla PCR notificati al sistema di tracciamento dei contatti del Regno Unito (National Health Service Test and Trace) è stato chiesto se sarebbero disposti a essere contattati da Public Health England per discutere della partecipazione allo studio. Tutti i contatti notificati entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi del caso indice sono stati selezionati per essere contattati nell'ambito della nostra capacità di reclutamento. I contatti domestici e non familiari di età pari o superiore a 5 anni erano idonei per l'assunzione se potevano fornire un consenso informato scritto e accettare l'auto-tamponamento dell'URT. Ulteriori dettagli sul campionamento URT sono forniti [nell'appendice \(p 13\)](#).

Lo studio ATACCC è suddiviso in due bracci di studio, ATACCC1 e ATACCC2, progettati per catturare diverse ondate della pandemia di SARS-CoV-2. In ATACCC1, che ha studiato la variante alfa e i casi pre-alfa nella Grande Londra, sono stati reclutati solo contatti tra il 13 settembre 2020 e il 13 marzo 2021.

ATACCC1 includeva un'ondata pre-alfa (da settembre a novembre 2020) e un'ondata alfa (da gennaio a marzo 2021). In ATACCC2, lo studio è stato rilanciato specificamente per indagare i d

variante delta nella Greater London e Bolton, e sia i casi indice che i contatti sono stati reclutati tra il 25 maggio e il 15 settembre 2021. Il reclutamento precoce si è concentrato a West London e Bolton perché l'incidenza del Regno Unito di la variante delta era più alta in queste aree.¹⁰ Sulla base dei dati di sorveglianza nazionali e regionali, la trasmissione nella comunità è stata da moderata a elevata durante la maggior parte del nostro periodo di reclutamento.

Questo studio è stato approvato dalla Health Research Authority. Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima dell'iscrizione. Genitori e tutori hanno dato il consenso per i bambini.

Raccolta dati

Le informazioni demografiche sono state raccolte dal gruppo di studio al momento dell'iscrizione. La data di esposizione per i contatti non domestici è stata ottenuta da Public Health England. La storia della vaccinazione COVID-19 è stata determinata dal sistema di gestione dell'immunizzazione nazionale del Regno Unito, dai registri dei medici di base e dall'autodichiarazione dei partecipanti allo studio. Abbiamo definito un partecipante come non vaccinato se non aveva ricevuto una singola dose di vaccino COVID-19 almeno 7 giorni prima dell'arruolamento, parzialmente vaccinato se aveva ricevuto una dose di vaccino almeno 7 giorni prima dell'arruolamento nello studio e completamente vaccinato se aveva ricevuto due dosi di un vaccino COVID-19 almeno 7 giorni prima dell'iscrizione allo studio. La letteratura precedente è stata utilizzata per determinare la soglia di 7 giorni per definire lo stato di vaccinazione.^{11, 12, 13} Abbiamo anche effettuato analisi di sensibilità utilizzando una soglia di 14 giorni. È stato calcolato l'intervallo di tempo tra la vaccinazione e il reclutamento nello studio. Abbiamo usato i criteri dell'OMS¹⁴ per definire lo stato sintomatico fino al giorno del reclutamento nello studio. Lo stato sintomatico per i casi incidenti (i partecipanti che erano negativi alla PCR al momento dell'arruolamento e successivamente risultati positivi) è stato definito dal giorno del primo risultato positivo alla PCR.

Procedure di laboratorio

La RT-PCR quantitativa SARS-CoV-2, la conversione dei valori di soglia del ciclo ORF1ab e dell'involucro (gene E) in copie del genoma virale, il sequenziamento dell'intero genoma e le assegnazioni del lignaggio sono descritti [nell'appendice \(pp 13-14\)](#).

Risultati

Gli esiti primari per l'analisi epidemiologica erano la valutazione del tasso di attacco secondario (SAR) nei contatti familiari stratificato per stato vaccinale di contatto e stato vaccinale dei casi indice. Gli esiti primari per l'analisi della cinetica della carica virale erano rilevare le differenze nella carica virale di

nel tasso di crescita virale e nel tasso di declino virale tra i partecipanti infettati con varianti pre-



alfa rispetto ad alfa rispetto a delta e tra partecipanti non vaccinati con infezione delta e vaccinati con infezione delta partecipanti.

Abbiamo valutato l'efficacia del vaccino e la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 stratificata per tempo trascorso dalla ricezione della seconda vaccinazione come analisi esplorative.

analisi statistica

Per modellare la cinetica virale, abbiamo utilizzato un semplice modello fenomenologico del titolo virale¹⁵ durante la patogenesi della malattia. I parametri cinetici virali sono stati stimati su base specifica del partecipante utilizzando un modello gerarchico bayesiano per adattare questo modello all'intero set di dati dei valori di soglia del ciclo sequenziale misurati per tutti i partecipanti. Per i 19 partecipanti che erano contatti non familiari di casi indice e avevano una data di esposizione univoca, i dati della soglia del ciclo sono stati integrati da un punto di dati di pseudo-assenza (cioè virus non rilevabile) alla data di esposizione. L'accuratezza del test e l'errata specificazione del modello sono stati modellati con un modello misto assumendo che vi fosse una probabilità p che un test fornisse un'osservazione ricavata da una distribuzione di errore (normale) e una probabilità $1 - p$ che fosse ricavata dalla distribuzione vera.

La struttura gerarchica era rappresentata dal raggruppamento dei partecipanti in base alla variante infettante e al loro stato vaccinale. È stato montato un modello a gruppo singolo, che presuppone implicitamente che i parametri cinetici virali varino per individuo ma non per variante o stato di vaccinazione. È stato anche esplorato un modello a quattro gruppi, in cui i gruppi 1, 2, 3 e 4 rappresentano rispettivamente pre-alfa, alfa, delta non vaccinato e delta completamente vaccinato. Abbiamo montato una matrice di correlazione tra i parametri cinetici specifici dei partecipanti per consentirci di esaminare se esiste una correlazione all'interno del gruppo tra il titolo virale di picco, il tasso di crescita virale e il tasso di declino virale. La nostra selezione iniziale del modello, utilizzando la convalida incrociata leave-one-out, [appendice p 5](#)). Tuttavia, le risultanti stime specifiche dei partecipanti della carica virale di picco (ma non i tassi di crescita e declino) hanno mostrato una marcata e significativa correlazione con l'età nell'analisi esplorativa, che ha motivato l'esame di modelli in cui la carica virale media di picco potrebbe variare con l'età. Il modello più predittivo nel complesso ha consentito ai tassi di crescita e declino della carica virale medi di variare tra i quattro gruppi, con una carica virale di picco media comune a tutti i gruppi ma che si presume variasse linearmente con il logaritmo dell'età ([appendice p 5](#)). Presentiamo le cariche virali di picco per l'età di riferimento di 50 anni con intervalli di credibilità del 95% (95% CrI). 50 anni è stato scelto come età di riferimento in quanto è tipico delle età dei casi nell'intero set di dati e la scelta dell'età di riferimento non ha fatto alcuna differenza negli adattamenti del modello o nel giudizio delle differenze tra i gruppi.

no calcolato le medie della popolazione a livello di gruppo e le medie del gruppo all'interno del
ne del titolo virale del picco logaritmico, del tasso di crescita virale e del tasso di c o vi

Poiché le stime successive di ciascuna di queste variabili sono correlate tra i gruppi, la sovrapposizione degli intervalli credibili di una stima per un gruppo con quella per un altro gruppo non indica necessariamente alcuna differenza significativa tra quei gruppi. Pertanto, abbiamo calcolato le probabilità a posteriori, pp , che queste variabili fossero maggiori per un gruppo rispetto a un altro. Per il nostro modello, i fattori di Bayes possono essere calcolati come $pp/(1-pp)$. Riportiamo solo le probabilità a posteriori della popolazione (a livello di gruppo) maggiori di 0,75 (corrispondenti a fattori di Bayes >3) come indicanti un'evidenza almeno moderata di una differenza.

Per l'efficacia del vaccino, abbiamo definito l'efficacia stimata nel prevenire l'infezione, indipendentemente dai sintomi, con delta nell'ambiente domestico come $1 - SAR$ (completamente vaccinato) / SAR (non vaccinato).

Ruolo della fonte di finanziamento

Il finanziatore dello studio non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella stesura del rapporto.

Risultati

Tra il 13 settembre 2020 e il 15 settembre 2021, 621 partecipanti basati sulla comunità (602 contatti e 19 casi indice) da 471 notifiche indice sono stati arruolati prospetticamente negli studi ATACCC1 e ATACCC2 e hanno contribuito con 8145 campioni URT. Di questi, ATACCC1 ha iscritto 369 contatti (derivanti da 308 segnalazioni indice), e ATACCC2 ha iscritto 233 contatti (derivanti da 163 segnalazioni indice) e 19 casi indice. L'RNA di SARS-CoV-2 è stato rilevato in 163 (26%) dei 621 partecipanti. Il sequenziamento dell'intero genoma dei casi positivi alla PCR ha confermato che 71 partecipanti avevano un'infezione da variante delta (18 casi indice e 53 contatti), 42 avevano un'infezione da variante alfa (un caso indice e 41 contatti) e 50 avevano un'infezione da variante pre-alfa (tutti contatti; [figura 1 A](#)).



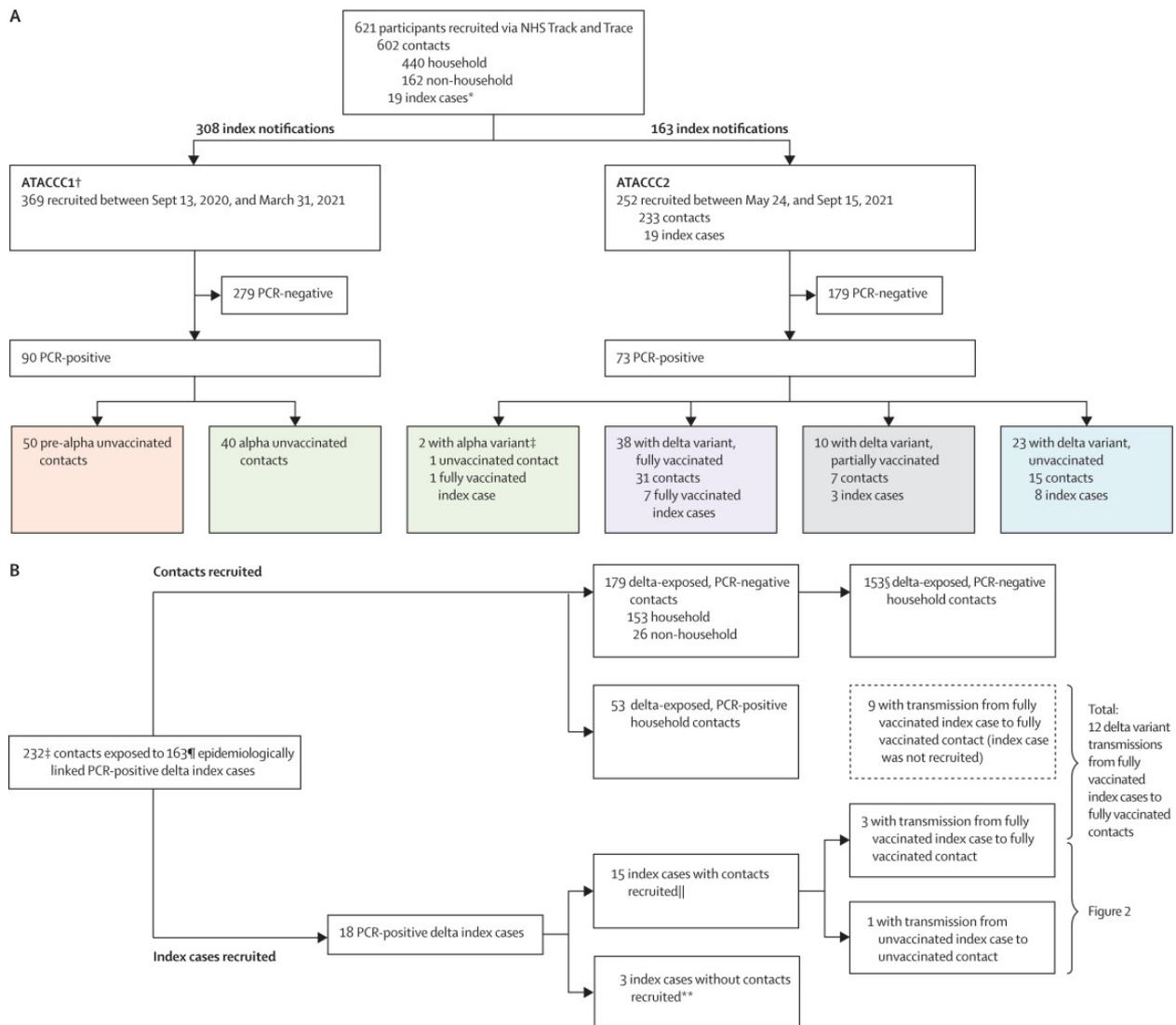


Figura 1 Reclutamento, infezione da SARS-CoV-2, stato della variante e storia della vaccinazione per i partecipanti allo studio ATACCC

✓ Hide caption

(A) Study recruitment and variant status confirmed by whole-genome sequencing (ATACCC1 and ATACCC2 combined). (B) ATACCC2: delta-exposed contacts included in secondary attack rate calculation (table 1) and transmission assessment (table 2). NHS=National Health Service. *All index cases were from ATACCC2. † All contacts. ‡The two earliest PCR-positive cases from the ATACCC2 cohort (one index case and one contact) were confirmed as having the alpha variant on whole-genome sequencing (recruited on May 28, 2021). This alpha variant-exposed, PCR-positive contact is excluded from figure 1B. §One PCR-negative contact had no vaccination status data available and one PCR-negative contact's index case had no vaccination data available. ¶Vaccination data were available for 138 index cases of 163. ||The contacts of these 15 index cases are included within the 232 total contacts. **These three index cases without contacts are only included in the viral load kinetics

3) and are not included in tables 1 and 2.

[Visualizza immagine grande](#) | [Scarica l'immagine ad alta risoluzione](#) | [Scarica \(PPT\)](#)

Dei 163 partecipanti positivi alla PCR, 89 (55%) erano donne e 133 (82%) erano bianchi. L'età media era di 36 anni (IQR 26-50). Sesso, età, etnia, distribuzione dell'indice di massa corporea (BMI) e frequenza delle comorbidity erano simili tra quelli con infezione delta, alfa e pre-alfa e per i partecipanti con infezione delta vaccinati e non vaccinati, ad eccezione dell'età e del sesso ([appendice pp 2-3](#)). C'erano meno femmine non vaccinate rispetto ai maschi ($p=0,04$) e, come previsto dalla priorità in base all'età del lancio del vaccino nel Regno Unito, i partecipanti non vaccinati infetti con la variante delta erano significativamente più giovani ($p<0,001$; [appendice p 3](#)). Il tempo mediano tra l'esposizione al caso indice e l'arruolamento nello studio è stato di 4 giorni (IQR 4-5). Tutti i partecipanti avevano una malattia ambulatoriale non grave o erano asintomatici. La proporzione di casi asintomatici non differiva tra i gruppi delta completamente vaccinati, parzialmente vaccinati e non vaccinati ([appendice p 3](#)).

Nessun partecipante con infezione pre-alfa e solo un partecipante con infezione alfa aveva ricevuto un vaccino COVID-19 prima dell'iscrizione allo studio. Dei 71 partecipanti con infezione delta (di cui 18 erano casi indice), 23 (32%) non erano vaccinati, dieci (14%) erano parzialmente vaccinati e 38 (54%) erano completamente vaccinati ([figura 1 A](#); [appendice p 3](#)). Dei 38 partecipanti con infezione delta completamente vaccinati, 14 avevano ricevuto il vaccino mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), 23 il vaccino vettore adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) e uno il vaccino a virus intero inattivato CoronaVac (Sinovac).

È altamente probabile che tutti i 233 contatti ATACCC2 tranne uno siano stati esposti alla variante delta perché sono stati reclutati quando la prevalenza regionale del delta era almeno del 90% e per lo più del 95-99% ([figura 1 B](#)).¹⁰Di questi, 206 (89%) erano contatti familiari (in 127 famiglie) e 26 (11%) erano contatti non familiari. Le distribuzioni di età, etnia, BMI, abitudine al fumo e comorbidity erano simili tra i contatti PCR-positivi e PCR-negativi ([appendice p 4](#)). Il tempo mediano tra la seconda dose di vaccino e il reclutamento nello studio in contatti completamente vaccinati con infezione da variante delta era di 74 giorni (IQR 35-105; range 16-201) e questo era significativamente più lungo nei contatti PCR-positivi rispetto ai contatti PCR-negativi. 101 giorni [IQR 74-120] vs 64 giorni [32-97], rispettivamente, $p=0,001$; [appendice p 4](#)). Tutti i 53 contatti positivi alla PCR sono stati esposti in ambienti domestici e il SAR per tutti i contatti domestici esposti alla variante delta era del 26% (95% CI 20-32). Il SAR non era significativamente più alto nei contatti domestici non vaccinati (38%, 95% CI 24-53) rispetto ai contatti domestici completamente vaccinati (25%, 18-33) ([tabella 1](#)). Abbiamo stimato che l'efficacia del vaccino nel prevenire l'infezione (indipendentemente dai sintomi) con delta nell'ambiente domestico sia del 34% (bootstrap 95% CI da -15 a 60). Le analisi di sensibilità che utilizzano una soglia di 14 giorni

tempo trascorso dalla seconda vaccinazione per studiare il reclutamento per indicare il reclutamento completo non hanno influenzato materialmente le nostre stime sull'efficacia del vaccino.



SAR (dati non mostrati). Sebbene la precisione sia limitata dalla piccola dimensione del campione, questa stima è ampiamente coerente con le stime di efficacia del vaccino per l'infezione con variante delta basate su set di dati più grandi.^{9, 16, 17}

Tabella 1 SAR nei contatti di casi indice esposti al delta reclutati nello studio ATACCC2

Tutto	231	53	178	23 (18–29)	N / A
Completamente vaccinato	140	31	109	22 (16–30)	0,16
non vaccinato	44	15	29	34 (22–49)	..
Parzialmente vaccinato	47	7	40	15 (7–28)	N / A
Contatti domestici					
Tutto	205	53	152	26 (20–32)	N / A
Completamente vaccinato	126	31	95	25 (18–33)	0,17
non vaccinato	40	15	25	38 (24–53)	..
Parzialmente vaccinato	39	7	32	18 (9–33)	N / A

χ^2 test è stato eseguito per valori p calcolare per differenze di SAR tra i casi vaccinati e non vaccinati. È stato escluso un contatto negativo alla PCR che si è ritirato dallo studio senza informazioni sullo stato di vaccinazione. NA=non applicabile. SAR = tasso di attacco secondario.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)



Disponibile lo stato vaccinale di 138 casi indice collegati all'epidemiologia di 204 contatti familiari esposti alla variante delta ([figura 1 B](#), [tabella 2](#)). Il SAR nei contatti familiari esposti a casi indice è



completamente vaccinati era del 25% (95% CI 15-35; 17 su 69), che è simile al SAR nei contatti familiari esposti a casi indice non vaccinati (23% [15-31]; 23 di 100; [tabella 2](#)). I 53 contatti positivi alla PCR derivano dall'esposizione delle famiglie a 39 casi indice positivi alla PCR. Di questi casi indice che hanno dato origine a trasmissione secondaria, la proporzione che era completamente vaccinata (15 [38%] su 39) era simile alla proporzione che non era vaccinata (16 [41%] su 39). Il numero medio di giorni dalla seconda vaccinazione dei casi indice al giorno del reclutamento per i rispettivi contatti è stato di 73 giorni (IQR 38-116). L'intervallo di tempo non differiva tra i casi indice che hanno trasmesso l'infezione ai loro contatti e quelli che non lo hanno fatto (94 giorni [IQR 62-112] e 63 giorni [35-117], rispettivamente; $p=0,43$).

Tabella 2 Confronto dello stato vaccinale dei 138 casi indice positivi alla PCR collegati epidemiologicamente per 204 contatti familiari esposti alla variante delta

	Tutti i contatti del nucleo familiare (n=204)*	Contatti completamente vaccinati (n=125)		Contatti parzialmente vaccinati (n=39)		Contatti non vaccinati (n=40)
		PCR positivo (n=31)	Negativo alla PCR (n=94)	PCR positivo (n=7)	PCR negativo (n=32)	
Casi indice completamente vaccinati (n=50)	69	12	31	1	8	4
Casi indice parzialmente vaccinati (n=25)	35	7	12	3	10	3
Casi indice non vaccinati (n=63)	100	12	51	3	14	8

Sono stati esclusi i contatti esposti non domestici (n=24, tutti negativi alla PCR). Un contatto familiare negativo alla PCR che si è ritirato dallo studio senza informazioni sullo stato di vaccinazione è stato escluso. È stato inoltre escluso un contatto familiare negativo alla PCR che non è stato possibile reclutare al proprio caso indice.



* Le righe sottostanti mostrano il numero di contatti esposti a ciascuna categoria di caso indice.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

18 dei 163 casi indice di infezione da variante delta che hanno portato all'iscrizione al contatto sono stati a loro volta reclutati in ATACCC2 e sono stati raccolti campioni URT seriali da loro, consentendo analisi virologiche e genomiche più dettagliate. Per 15 di questi sono stati reclutati anche i loro contatti (13 contatti familiari e due contatti non familiari). Un corrispondente contatto familiare positivo alla PCR è stato identificato per quattro di questi 15 casi indice ([figura 1 B](#)). L'analisi genomica ha mostrato che le coppie indice-contatto sono state infettate con la stessa sottolinea variante delta in questi casi, con un'eccezione ([figura 2 UN](#)). In una famiglia (numero 4), un caso indice non vaccinato ha trasmesso la variante delta a un contatto non vaccinato, mentre un altro contatto parzialmente vaccinato è stato infettato da un diverso sottolignaggio delta (probabilmente acquisito al di fuori della famiglia). Nelle altre tre famiglie (numeri 1-3), i casi indice completamente vaccinati hanno trasmesso la variante delta a contatti familiari completamente vaccinati, con alta carica virale in tutti i casi e relazioni temporali tra la cinetica della carica virale che erano coerenti con la trasmissione dall'indice casse ai rispettivi contatti ([figura 2 B](#)).



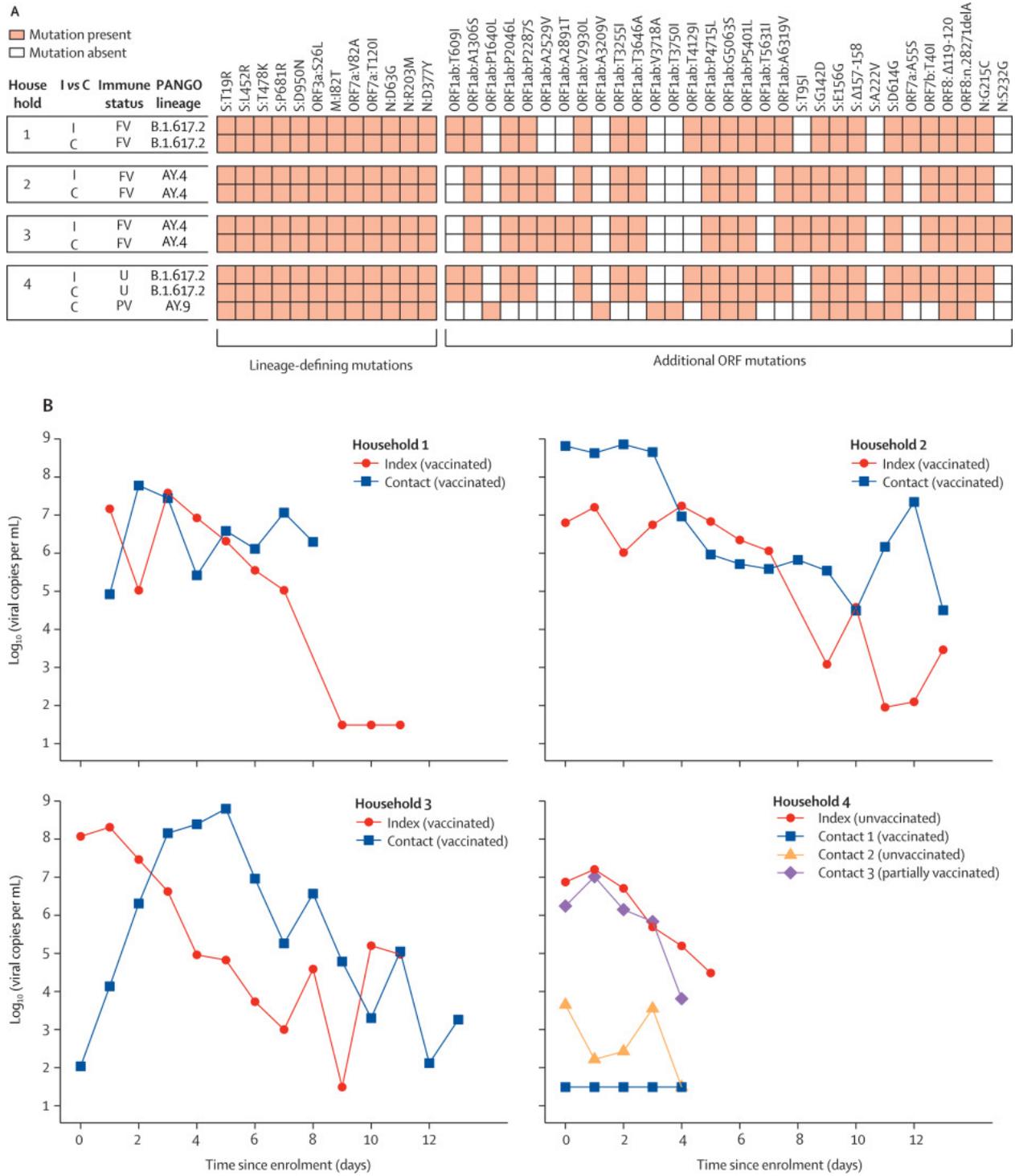
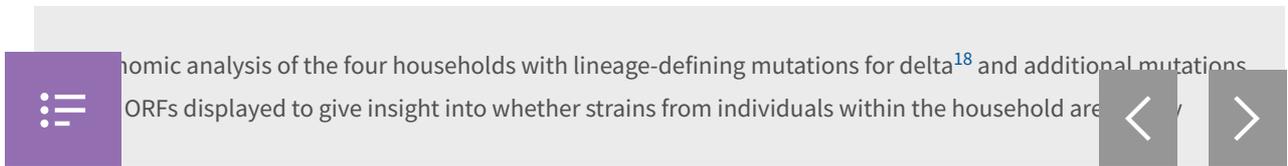


Figura 2 Evidenze virologiche, epidemiologiche e genomiche per la trasmissione della variante delta SARS-CoV-2 (B.1.617.2) nelle famiglie

Hide caption



related. Lineages AY.4 and AY.9 are sub-lineages of delta. (B) Viral trajectories and vaccination status of the four index cases infected with the delta variant for whom infection was detected in their epidemiologically linked household contacts. All individuals had non-severe disease. Each plot shows an index case and their household contacts. Undetectable viral load measurements are plotted at the limit of detection (10^{1-49}). C=contact. I=index case. FV=fully vaccinated. ORF=open reading frame. PV=partially vaccinated. U=unvaccinated.

[Visualizza immagine grande](#) | [Scarica l'immagine ad alta risoluzione](#) | [Scarica \(PPT\)](#)

I criteri di inclusione per l'analisi dei modelli hanno selezionato le traiettorie di RNA della carica virale di 133 partecipanti da 163 partecipanti positivi alla PCR (49 con la variante pre-alfa, 39 alfa e 45 delta; [appendice p 14](#)). Dei 45 casi delta, 29 erano completamente vaccinati e 16 non erano vaccinati; sono stati esclusi i casi parzialmente vaccinati. Dei 133 casi inclusi, 29 (22%) erano incidenti (cioè, PCR negativo al momento dell'arruolamento convertito in PCR positivo successivamente) e 104 (78%) erano prevalenti (cioè, già PCR positivo al momento dell'arruolamento). 15 dei casi prevalenti avevano un picco di carica virale chiaramente risolvibile. [La Figura 3](#) mostra le traiettorie dell'RNA virale modellato (ORF1ab) insieme ai numeri di copie dell'RNA virale misurati per i singoli partecipanti. L'equivalente del gene E è mostrato [nell'appendice \(p 2\)](#). Le stime derivate dai dati sui valori di soglia del ciclo del gene E ([appendice pp 5, 7, 9, 11](#)) erano simili a quelle per ORF1ab.



Figura 3 Traiettorie della carica virale di ORF1ab da 14 giorni prima a 28 giorni dopo il picco per 133 partecipanti infettati con varianti pre-alfa o alfa (non caccinate) o varianti con variante delta (vaccinate e non vaccinate)

✓ Mostra didascalia completa

Black circles are measured values, with the first datapoint for each participant being taken to the day of enrolment. Plots are rooted on the day of peak viral load for each participant, denoted as day 0 on the x-axis. Curves show the model posterior median estimate, with a 95% credible interval shading. 133 infected participants, comprising 114 contacts and 19 index cases. *Index cases.

[Visualizza immagine grande](#) | [Scarica l'immagine ad alta risoluzione](#) | [Scarica \(PPT\)](#)

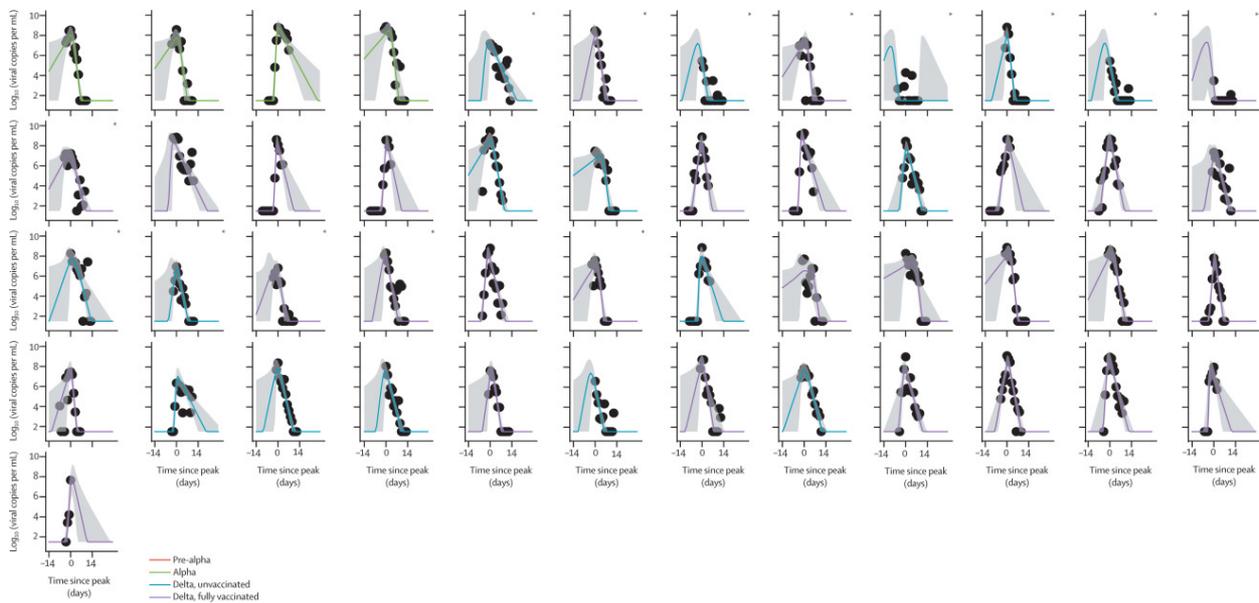


Figura 3 Traiettorie della carica virale di ORF1ab da 14 giorni prima a 28 giorni dopo il picco per 133 partecipanti infettati con varianti pre-alfa o alfa (non caccinate) o varianti con variante delta (vaccinate e non vaccinate)

✓ Mostra didascalia completa

Black circles are measured values, with the first datapoint for each participant being taken to the day of enrolment. Plots are rooted on the day of peak viral load for each participant, denoted as day 0 on the x-axis. Curves show the model posterior median estimate, with a 95% credible interval shading. 133 infected participants, comprising 114 contacts and 19 index cases. *Index cases.

[Visualizza immagine grande](#) | [Scarica l'immagine ad alta risoluzione](#) | [Scarica \(PPT\)](#)



Sebbene la cinetica virale appaia visivamente simile per tutti e quattro i gruppi di casi, abbiamo trovato differenze quantitative nei tassi di crescita virale stimati e nei tassi di declino ([Tabella 3](#) , [Tabella 4](#)). Le stime della popolazione (a livello di gruppo) dei tassi medi di declino della carica virale basate sui dati del valore soglia del ciclo ORF1ab variavano nell'intervallo 0,69–0,95 \log_{10} unità per ml per dax 4; [appendice p 10](#)), indicando che era necessario un periodo tipico di 10 giorni affinché la carica virale diminuisse da picco a non rilevabile. Un declino più rapido è stato osservato nell'alfa ($pp=0,93$), nel delta non vaccinato ($pp=0,79$) e nel delta completamente vaccinato ($pp=0,99$) rispetto al gruppo pre-alfa. Il tasso medio di declino della carica virale del gruppo delta completamente vaccinato era anche più veloce di quello del gruppo alfa ($pp=0,84$) e del gruppo delta non vaccinato ($pp=0,85$). Le differenze nei tassi di declino si traducono in una differenza di circa 3 giorni nella durata media della fase di declino tra i gruppi vaccinati pre-alfa e delta.

Tabella 3 Stime dei tassi di crescita VL per casi pre-alfa, alfa e delta (non vaccinati e completamente vaccinati), derivate dai dati di soglia del ciclo ORF1ab

	Tasso di crescita VL (95% CrI), \log_{10} unità al giorno	La stima della probabilità a posteriori è inferiore a quella pre-alfa	La stima della probabilità a posteriori è minore di alfa	La stima della probabilità a posteriori è inferiore al delta (non vaccinato)	La stima della probabilità a posteriori è inferiore al delta (completamente vaccinato)
Pre-alfa (n=49)	3,24 (1,78–6,14)	..	0,44	0,27	0,21
Alfa (n=39)	3,13 (1,76–5,94)	0,56	..	0,32	0,25
Delta, non vaccinato (n=16)	2,81 (1,45–5,47)	La stima della probabilità a posteriori è inferiore a quella pre-alfa	La stima della probabilità a posteriori è minore di alfa	La stima della probabilità a posteriori è inferiore al delta (non vaccinato)	La stima della probabilità a posteriori è inferiore al delta (completamente vaccinato)
Delta, completamente vaccinato	2,69 (1,51–...)	0,79	0,75	0,56	..

I tassi di crescita VL sono mostrati come stime medie posteriori all'interno del campione. Le colonne rimanenti mostrano le probabilità a posteriori della popolazione (a livello di gruppo) che la stima su quella riga sia inferiore a una stima per un gruppo diverso. Le probabilità a posteriori sono derivate da 20 000 campioni a posteriori e hanno errori di campionamento <0,01. VL=carica virale. CrI=intervallo credibile.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

Tabella 4 Stime dei tassi di declino VL per casi pre-alfa, alfa e delta (non vaccinati e completamente vaccinati), derivate dai dati di soglia del ciclo ORF1ab

	Tasso di declino VL (95% CrI), \log_{10} unità al giorno	La stima della probabilità a posteriori è maggiore di quella pre-alfa	La stima della probabilità a posteriori è maggiore di alfa	La stima della probabilità a posteriori è maggiore del delta (non vaccinato)	La stima della probabilità a posteriori è maggiore del delta (completamente vaccinato)
Pre-alfa (n=49)	0,69 (0,58–0,81)	..	0,07	0,21	0,01
Alfa (n=39)	0,82 (0,67–1,01)	0-93	..	0-60	0,16
Delta, non vaccinato (n=16)	0,79 (0,59–1,04)	0,79	0-40	..	0,15
Delta, completamente	0,95 (0,76–1,14)	0-99	0-94	0-95	0,05

I tassi di declino VL sono mostrati come stime medie posteriori all'interno del campione. Le colonne rimanenti mostrano le probabilità a posteriori della popolazione (a livello di gruppo) che la stima su quella riga sia inferiore a una stima per un gruppo diverso. Le probabilità a posteriori sono derivate da 20 000 campioni a posteriori e hanno errori di campionamento <0,01. VL=carica virale. CrI=intervallo credibile.



quella riga sia inferiore a una stima per un gruppo diverso. Le probabilità a posteriori sono derivate da 20 000 campioni a posteriori e hanno errori di campionamento $<0,01$. VL=carica virale. CrI=intervallo credibile.

[Apri la tabella in una nuova scheda](#)

I tassi di crescita della carica virale erano sostanzialmente più veloci dei tassi di declino, variando nell'intervallo di 2,69-3,24 \log_{10} unità per ml al giorno tra i gruppi, indicando che era necessario un tipico periodo di 3 giorni affinché la carica virale crescesse da non rilevabile a picco. Il nostro potere di dedurre le differenze nei tassi di crescita tra i gruppi era più limitato rispetto al declino virale, ma c'erano prove moderate ($pp=0,79$) che i tassi di crescita erano inferiori per quelli nel gruppo vaccinato delta rispetto al gruppo pre-alfa.

Abbiamo stimato che la carica virale di picco media per gli adulti di 50 anni fosse 8,14 (95% CrI da 7,95 a 8,32) \log_{10} copie per ml, ma la carica virale di picco non differiva per variante o stato di vaccinazione. Tuttavia, abbiamo stimato che la carica virale di picco aumenta con l'età ($pp=0,96$ che la pendenza della carica virale di picco con $\log[\text{età}]$ era >0), con una pendenza stimata di 0,24 (95% CrI $-0,02$ a 0,49) \log_{10} copie per ml per unità di variazione $\log(\text{età})$. Questa stima si traduce in una differenza di 0,39 (da $-0,03$ a 0,79) nel picco medio \log_{10} copie per ml tra le persone di età compresa tra 10 e 50 anni.

Le stime dei singoli partecipanti all'interno del gruppo del tasso di crescita della carica virale erano correlate positivamente con la carica virale di picco, con una stima del coefficiente di correlazione di 0,42 (95% CrI da 0,13 a 0,65; [appendice p 8](#)). Quindi, gli individui con una crescita della carica virale più rapida tendono ad avere una carica virale di picco più elevata. Il tasso di declino della carica virale è stato anche correlato negativamente con il tasso di crescita della carica virale, con una stima del coefficiente di correlazione di $-0,44$ (95% CrI da $-0,67$ a $-0,18$), a dimostrazione del fatto che gli individui con una crescita più rapida della carica virale tendono sperimentare un declino della carica virale più lento.

Discussione

Le famiglie sono il sito della maggior parte della trasmissione di SARS-CoV-2 a livello globale.¹⁹ Nella nostra coorte di contatti domestici densamente campionati esposti alla variante delta, il SAR era del 38% nei contatti non vaccinati e del 25% nei contatti completamente vaccinati. Questo risultato è coerente con il noto effetto protettivo della vaccinazione contro il COVID-19 contro l'infezione.⁸

tante ciò, questi risultati indicano un rischio continuo di infezione nei contatti familiari

ante la vaccinazione. La nostra stima del SAR è superiore a quella riportata nei con



completamente vaccinati esposti prima dell'emergere della variante delta.^{1, 20, 21} L'intervallo di tempo tra la vaccinazione e il reclutamento nello studio era significativamente più alto nei contatti PCR-positivi completamente vaccinati rispetto ai contatti PCR-negativi completamente vaccinati, suggerendo che la suscettibilità all'infezione aumenta con il tempo non appena 2-3 mesi dopo la vaccinazione, coerentemente con la diminuzione dell'immunità protettiva. Questa osservazione potenzialmente importante è coerente con i dati recenti su larga scala e richiede ulteriori indagini.¹⁷ Il SAR domestico per l'infezione delta, indipendentemente dallo stato di vaccinazione, era del 26% (95% CI 20–32), che è superiore alle stime dei dati di sorveglianza nazionale del Regno Unito (10,8% [10,7–10,9]).¹⁰ Tuttavia, abbiamo campionato i contatti giornalmente, indipendentemente dalla sintomatologia, per identificare attivamente l'infezione con elevata sensibilità. Al contrario, i test di sorveglianza basati sui sintomi, a singolo punto temporale, probabilmente sottovalutano il vero SAR e potenzialmente sovrastimano anche l'efficacia del vaccino contro l'infezione.

Abbiamo identificato SAR simile (25%) nei contatti familiari esposti a casi indice completamente vaccinati come in quelli esposti a casi indice non vaccinati (23%). Questa scoperta indica che le infezioni rivoluzionarie nelle persone completamente vaccinate possono trasmettere efficacemente l'infezione nell'ambiente domestico. Abbiamo identificato 12 eventi di trasmissione domestica tra coppie di casi indice-contatto completamente vaccinati; per tre di questi, il sequenziamento genomico ha confermato che il caso indice e il contatto erano stati infettati dalla stessa sottolinea della variante delta, confermando così i dati epidemiologici e le relazioni temporali della cinetica della carica virale per fornire prove definitive per la trasmissione secondaria. Per quello che ci risulta,²²

Il campionamento longitudinale giornaliero dei casi dai primi (mediana 4 giorni) dopo l'esposizione per un massimo di 20 giorni ci ha permesso di generare traiettorie ad alta risoluzione della carica virale URT nel corso dell'infezione. Ad oggi, due studi hanno campionato in sequenza casi comunitari di lieve infezione da SARS-CoV-2, e questi provenivano da gruppi di popolazione altamente specifici identificati attraverso programmi di screening asintomatici (ad esempio, per il personale universitario e gli studenti²³ e per gli atleti professionisti²⁴).

Il nostro modello più predittivo della cinetica della carica virale ha stimato la carica virale media del picco \log_{10} per ml di 8,14 (95% CrI 7,95–8,32) per gli adulti di età compresa tra 50 anni, che è molto simile alla stima di uno studio del 2021 utilizzando dati di sorveglianza di routine.²⁵ Non abbiamo trovato prove di variazione del picco di carica virale per variante o stato vaccinale, ma riportiamo alcune prove di aumenti modesti ma significativi ($pp = 0,95$) del picco di carica virale con l'età. Precedenti studi sulla carica virale nei bambini e negli adulti^{4, 25, 26} non hanno utilizzato un campionamento sequenziale così denso della carica virale e, pertanto, sono stati limitati nel loro potere di risolvere le differenze legate all'età; il più grande studio del genere²⁵ ha riportato una differenza tra bambini e adulti simile a quella stimata. Abbiamo scoperto che il tasso di declino della carica virale era



più veloce per gli individui vaccinati con infezione delta rispetto a tutti gli altri gruppi ed era più veloce per gli individui nei gruppi alfa e delta non vaccinati rispetto a quelli con infezione pre-alfa.

Per tutti i gruppi di vaccinazione variante, la variazione tra i partecipanti osservata nelle stime dei parametri cinetici della carica virale era sostanzialmente maggiore della variazione nei parametri medi stimati tra i gruppi. La modesta scala delle differenze nella cinetica virale tra individui completamente vaccinati e non vaccinati con infezione delta potrebbe spiegare i tassi di trasmissione relativamente alti osservati dai casi di indice delta vaccinati nel nostro studio. Non abbiamo trovato prove di SAR inferiori da casi con indice delta completamente vaccinati rispetto a quelli non vaccinati. Tuttavia, dato che i casi indice sono stati identificati attraverso la sorveglianza sintomatica di routine, potrebbe esserci stato un bias di selezione nell'identificare casi indice di svolta vaccinale atipicamente sintomatici.

Le differenze nella cinetica virale che abbiamo riscontrato tra i gruppi di varianti pre-alfa, alfa e delta suggeriscono alcuni cambiamenti incrementali, ma potenzialmente adattivi, nelle dinamiche virali associate all'evoluzione di SARS-CoV-2 verso una più rapida clearance virale. Il nostro studio fornisce la prima prova che, all'interno di ciascuna variante o gruppo vaccinale, il tasso di crescita virale è correlato positivamente con il picco di carica virale, ma è correlato negativamente con il tasso di declino virale. Questa scoperta suggerisce che le singole infezioni durante le quali la replicazione virale è inizialmente più veloce generano la carica virale di picco più alta e vedono la clearance virale più lenta, con quest'ultima non solo dovuta al picco più alto. Meccanicamente, questi dati suggeriscono che l'ospite e i fattori virali che determinano il tasso di crescita iniziale di SARS-CoV-2 hanno un effetto fondamentale sulla traiettoria durante l'infezione, con una replica più rapida più difficile (in termini sia di picco di carica virale che di successivo declino del virus carico) per il controllo della risposta immunitaria. L'analisi dei marcatori immunitari campionati in sequenza durante l'infezione potrebbe fornire informazioni sui correlati immuni di queste prime differenze nella cinetica dell'infezione. È anche possibile che gli individui con la crescita più rapida della carica virale e i picchi più alti contribuiscano in modo sproporzionato alla trasmissione comunitaria, un'ipotesi che dovrebbe essere testata in studi futuri. L'analisi dei marcatori immunitari campionati in sequenza durante l'infezione potrebbe fornire informazioni sui correlati immuni di queste prime differenze nella cinetica dell'infezione. È anche possibile che gli individui con la crescita più rapida della carica virale e i picchi più alti contribuiscano in modo sproporzionato alla trasmissione comunitaria, un'ipotesi che dovrebbe essere testata in studi futuri.

Diversi studi di campionamento a livello di popolazione, a singolo punto temporale, che utilizzano dati
...ibili di routine, non hanno riscontrato differenze significative nei valori di soglia de tra

individui vaccinati e non vaccinati con infezione da variante delta.^{10, 27, 28} Tuttavia, poiché il momento del campionamento nella traiettoria virale è sconosciuto, ciò limita l'interpretazione di tali risultati. Altri due studi hanno campionato longitudinalmente individui vaccinati e non vaccinati con infezione variante delta.^{23, 29} Una coorte retrospettiva di pazienti ricoverati a Singapore²⁹ ha anche descritto un tasso più rapido di declino virale negli individui vaccinati rispetto a quelli non vaccinati con variante delta, riportando differenze leggermente maggiori nei tassi di declino rispetto a quanto stimato qui. Tuttavia, questa disparità potrebbe essere spiegata dalla maggiore gravità della malattia negli individui non vaccinati nello studio di Singapore (quasi due terzi hanno la polmonite, un terzo richiede il trattamento COVID-19 e un quinto ha bisogno di ossigeno) rispetto al nostro studio, dato che è stata segnalata una diffusione virale più lunga in pazienti con malattie più gravi.³⁰ Uno studio di campionamento longitudinale negli Stati Uniti ha riportato che le infezioni varianti pre-alfa, alfa e delta avevano traiettorie virali simili.²⁴ Lo studio ha anche confrontato le traiettorie in individui vaccinati e non vaccinati, riportando fasi di proliferazione simili e valori di soglia del ciclo di picco, ma una più rapida eliminazione del virus negli individui vaccinati. Tuttavia, questo studio negli Stati Uniti è stato stratificato per stato di vaccinazione e variante separatamente, piuttosto che congiuntamente, il che significa che gli individui vaccinati con infezione delta venivano confrontati con, prevalentemente, individui non vaccinati con infezione pre-alfa e alfa. Inoltre, il campionamento è stato effettuato nell'ambito di un programma di screening per la salute sul lavoro di sportivi professionisti, rendendo i risultati non necessariamente rappresentativi delle tipiche infezioni comunitarie.

Il nostro studio ha dei limiti. In primo luogo, abbiamo reclutato solo contatti di casi indice sintomatici poiché il nostro reclutamento nello studio è derivato dalle notifiche di tracciamento dei contatti di routine. In secondo luogo, i casi indice sono stati definiti come il primo membro della famiglia ad avere un tampone positivo alla PCR, ma non possiamo escludere la possibilità che un altro membro della famiglia possa essere già stato infettato e trasmesso al caso indice. In terzo luogo, la registrazione delle traiettorie della carica virale è soggetta a censura a sinistra, dove la fase di crescita nei contatti prevalenti (già PCR-positivi all'arruolamento) è stata persa per una percentuale di partecipanti. Tuttavia, abbiamo catturato 29 casi incidenti e 15 casi aggiuntivi sulla salita della traiettoria virale, fornendo dati preziosi e informativi sui tassi di crescita virale e sul picco di carica virale in un sottoinsieme di partecipanti. Il quarto, a causa dell'introduzione stratificata per età del programma di vaccinazione del Regno Unito, l'età dei partecipanti non vaccinati con infezione da variante delta era inferiore a quella dei partecipanti vaccinati. Pertanto, l'età potrebbe essere un fattore di confusione nei nostri risultati e, come discusso, il picco di carica virale era associato all'età. Tuttavia, è improbabile che il SAR più elevato osservato nei contatti non vaccinati sia stato determinato dall'età più giovane piuttosto che dall'assenza di vaccinazione e, a nostra conoscenza, non ci sono prove pubblicate che dimostrino una maggiore suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 con la diminuzione età.³¹ Infine, sebbene non abbiamo eseguito la coltura virale qui, che è un indicatore migliore dell'infettività rispetto

PCR, altri due studi^{27, 32} hanno mostrato virus coltivabili da circa i due terzi degli individui non vaccinati e tutti i contatti infettati dalla variante delta, coerentemente con le nostre conclusioni secondo

vaccinati hanno ancora il potenziale per infettare gli altri, in particolare subito dopo l'infezione quando i carichi virali sono alti e si pensa che si verifichi la maggior parte della trasmissione.³⁰

I nostri risultati aiutano a spiegare come e perché la variante delta viene trasmessa in modo così efficace nelle popolazioni con un'elevata copertura vaccinale. Sebbene i vaccini attuali rimangano efficaci nel prevenire malattie gravi e decessi per COVID-19, i nostri risultati suggeriscono che la vaccinazione da sola non è sufficiente per prevenire tutta la trasmissione della variante delta nell'ambiente domestico, dove l'esposizione è vicina e prolungata. L'aumento dell'immunità della popolazione tramite programmi di richiamo e la vaccinazione degli adolescenti contribuirà ad aumentare l'effetto attualmente limitato della vaccinazione sulla trasmissione, ma la nostra analisi suggerisce che la protezione diretta degli individui a rischio di esiti gravi, tramite la vaccinazione e interventi non farmacologici, rimarrà centrale per contenere il carico di malattia causato dalla variante delta.

+

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

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at [thelancet.com/infection](https://www.thelancet.com/infection) on November 2, 2021

Contributori

AS, JD, MZ, NMF, WB e ALal hanno concettualizzato lo studio. AS, SH, JD, KJM, AK, JLB, MGW, ND-F, RV, RK, JF, CT, AVK, JC, VQ, EC, JSN, SH, EM, TP, HH, CL, JS, SB, JP, CA, SA e NMF erano responsabili della cura e dell'indagine dei dati. AS, SH, KJM, JLB, AC, NMF e ALal hanno eseguito l'analisi formale dei dati. MAC, AB, DJ, SM, JE, PSF, SD e ALac hanno svolto il lavoro di laboratorio. RV, RK, JF, CT, AVK, JC, VQ, EC, JSN, SH, EM e SE hanno supervisionato il progetto. AS, SH, JD, KJM, JLB, NMF e ALal hanno avuto accesso e verificato i dati. JD, MZ e ALal hanno acquisito finanziamenti. NMF ha fornito e supervisionato il software. AS e ALal hanno scritto la bozza iniziale del manoscritto. AS, JD, GPT, MZ, NMF, SH e ALal hanno rivisto e modificato il manoscritto. L'autore corrispondente aveva pieno accesso a tutti i dati dello studio e aveva la responsabilità finale della decisione di presentare per la pubblicazione.

Gli investigatori dello studio ATACCC

Anjna Badhan, Simon Dustan, Chitra Tejpal, Anjali V Ketkar, Janakan Sam Narean, Sarah Hammett, Eimear McDermott, Timesh Pillay, Hamish Houston, Constanta Luca, Jada Samuel, Samuel Bremang,

David Jackson, Shahjahan Miah, Joanna E... ng
 by.

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00648-4/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00648-4/fulltext#)

Condivisione dei dati

Su richiesta è possibile rendere disponibile una versione anonimizzata e anonimizzata del set di dati per consentire la riproduzione di tutti i risultati. Il codice di modellazione sarà inoltre reso pubblicamente disponibile sul repository GitHub.

Dichiarazione di interessi

NMF riporta le sovvenzioni del Consiglio di ricerca medica del Regno Unito, dell'Istituto nazionale di ricerca sulla salute del Regno Unito, della ricerca e dell'innovazione del Regno Unito, della Community Jameel, di Janssen Pharmaceuticals, della Bill & Melinda Gates Foundation e di Gavi, della Vaccine Alliance; commissioni di consulenza dalla Banca Mondiale; pagamento o onorari dal Wellcome Trust; spese di viaggio dell'OMS; partecipazione ad advisory board per Takeda; ed è un caporedattore della rivista *eLife*. Tutti gli altri autori non dichiarano interessi concorrenti.

Ringraziamenti

Questo lavoro è supportato dal National Institute for Health Research (NIHR200927), da un premio del Department of Health and Social Care COVID-19 Fighting Fund e dalle NIHR Health Protection Research Units (HPRUs) in Respiratory Infections and in Modeling and Health Economics. NMF riconosce i finanziamenti del Centro MRC per l'analisi delle malattie infettive globali e del Jameel Institute. PSF e MAC sono supportati dal Dementia Research Institute del Regno Unito. JD è supportato dal NIHR HPRU nelle infezioni emergenti e zoonotiche. MGW è supportato dal NIHR HPRU in Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance. GPT è supportato dall'Imperial NIHR Biomedical Research Centre. Ringraziamo tutti i partecipanti che sono stati coinvolti nello studio, il personale di Public Health England per aver facilitato il reclutamento nello studio, il personale del Dipartimento di riferimento virus per l'esecuzione dei saggi di PCR e di sequenziamento e il Dipartimento delle vaccinazioni per l'assistenza nell'analisi dei dati di vaccinazione. Ringraziamo anche Kristel Timcang, Mohammed Essoussi, Holly Grey, Giulia Miserocchi, Harriet Catchpole, Charlotte Williams, Niamh Nichols, Jessica Russell, Sean Nevin, Lulu Wang, Berenice Di Biase, Alice Panes, Esther Barrow e Lauren Edmunds per il loro coinvolgimento in logistica, inserimento dati o controllo qualità; e l'Unità di Diagnostica Molecolare dell'Imperial College di Londra, in particolare Lucy Moss crop, Carolina Rosadas de Oliveira e Patricia Watber, per eseguire l'estrazione dell'RNA, la RT-PCR quantitativa e la preparazione dei campioni per il sequenziamento. Ringraziamo anche Kristel Timcang, Mohammed Essoussi, Holly Grey, Giulia Miserocchi, Harriet Catchpole, Charlotte Williams, Niamh Nichols, Jessica

, Sean Nevin, Lulu Wang, Berenice Di Biase, Alice Panes, Esther Barrow e Lauren Edmunds per il coinvolgimento in logistica, inserimento dati o controllo qualità; e l'Unità di Diagnostica Molecolare dell'Imperial College di Londra, in particolare Lucy Moss crop, Carolina Rosadas de Oliveira e Patricia Watber, per eseguire l'estrazione dell'RNA, la RT-PCR quantitativa e la preparazione dei campioni per il sequenziamento.



Molecolare dell'Imperial College di Londra, in particolare Lucy Moss crop, Carolina Rosadas de Oliveira e Patricia Watber, per eseguire l'estrazione dell'RNA, la RT-PCR quantitativa e la preparazione dei campioni per il sequenziamento. Ringraziamo anche Kristel Timcang, Mohammed Essoussi, Holly Grey, Giulia Miserocchi, Harriet Catchpole, Charlotte Williams, Niamh Nichols, Jessica Russell, Sean Nevin, Lulu Wang, Berenice Di Biase, Alice Panes, Esther Barrow e Lauren Edmunds per il loro coinvolgimento in logistica, inserimento dati o controllo qualità; e l'Unità di Diagnostica Molecolare dell'Imperial College di Londra, in particolare Lucy Moss crop, Carolina Rosadas de Oliveira e Patricia Watber, per eseguire l'estrazione dell'RNA, la RT-PCR quantitativa e la preparazione dei campioni per il sequenziamento.

Materiale supplementare



[Scarica .pdf \(1,01 MB\)](#)

[Aiuto con i file pdf](#)

Appendice supplementare

Riferimenti

1. Harris RJ • Sala JA • Zaidi A • Andrews NJ • Dunbar JK • Dabrera G
Effetto della vaccinazione sulla trasmissione domestica di SARS-CoV-2 in Inghilterra.
N Inglese J Med. 2021; **385** : 759-760

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(15\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

2. Levine-Tiefenbrun M • Yelin io • Katz R • et al.
Rapporto iniziale di diminuzione della carica virale SARS-CoV-2 dopo l'inoculazione con il vaccino BNT162b2.
Nat Med. 2021; **27** : 790-792

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(51\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)



nganayagam A • Patel M • Charlett A • et al.

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00648-4/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00648-4/fulltext#)



Durata dell'infettività e correlazione con i valori soglia del ciclo RT-PCR nei casi di COVID-19, Inghilterra, da gennaio a maggio 2020.

Surveillance of the Euro. 2020; **25**: 2001483

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(4\)](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

4. Lyngse FP • Mølbak K • Træholt Franck K • et al.

Associazione tra trasmissibilità SARS-CoV-2, carica virale ed età nelle famiglie.

medRxiv. 2021;(pubblicato online il 4 giugno) (preprint).

<https://doi.org/10.1101/2021.02.28.21252608>

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

5. Liu Y • Rocklöv J

Il numero riproduttivo della variante delta di SARS-CoV-2 è molto più alto rispetto al virus ancestrale SARS-CoV-2.

J Travel Med. 2021;(pubblicato online il 9 agosto)

<https://doi.org/10.1093/jtm/taab124>

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Crossref](#) • [Google Scholar](#)

6. Sfida R • Dyson L • Overton CE • et al.

Prime firme epidemiologiche di nuove varianti di SARS-CoV-2: istituzione di B.1.617.2 in Inghilterra.

medRxiv. 2021;(pubblicato online il 7 giugno) (preprint).

<https://doi.org/10.1101/2021.06.05.21258365>

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

7. Io sceicco A • McMenamin J • Taylor B • Robertson C

SARS-CoV-2 delta VOC in Scozia: dati demografici, rischio di ricovero ospedaliero ed efficacia del vaccino.

Lancetta. 2021; **397** : 2461-2462



[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(32\)](#) [PubMed](#) [Riepilogo](#) [Testo intero](#) [PDF testo completo](#) [Google Scholar](#)



8. 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

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(126\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

9. Seppälä E • Veneto L • Starrfelt J • et al.

Efficacia del vaccino contro l'infezione con la variante delta (B.1.617.2), Norvegia, da aprile ad agosto 2021.

Sorveglianza dell'euro. 2021; **26** 2100793

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(0\)](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

10. Sanità pubblica Inghilterra

Varianti SARS-CoV-2 preoccupanti e varianti sotto inchiesta in Inghilterra Briefing tecnico 20.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1009243/Technical_Briefing_20.pdf

Data: 6 agosto 2021

Data di accesso: 21 ottobre 2021

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

11. Dagan N • Barda N • mantenuto E • et al.

Vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 in un contesto di vaccinazione di massa a livello nazionale.

N Inglese J Med. 2021; **384** : 1412-1423

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(423\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

12. Chung H • Lui è • Nasreen S • et al.

Efficacia dei vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 COVID-19 contro l'infezione sintomatica SARS-CoV-2 e gli esiti gravi di COVID-19 in Ontario, Canada: studio di progettazione negativo al test.

2021; **374** n1943



[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(5\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

13. Polacco FP • Thomas SJ • cucina no • et al.

Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19.

N Inglese J Med. 2020; **383** : 2603-2615

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(2393\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

14. CHI

Definizione del caso COVID-19 dell'OMS.

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2

Data: 2020

Data di accesso: 19 agosto 2021

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

15. Ferguson NM • Kien DT • Clapham H • et al.

Modellazione dell'impatto sulla trasmissione del virus del blocco mediato da wolbachia dell'infezione da virus dengue di *Aedes aegypti*.

Sci Traduci Med. 2015; **7** 279ra37

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(125\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

16. Elliott P • Haw D • Wang H • et al.

REACT-1 round 13 rapporto finale: crescita esponenziale, alta prevalenza di SARS-CoV-2 ed efficacia del vaccino associata alla variante delta in Inghilterra da maggio a luglio 2021.

https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/90800/2/react1_r13_final_preprint_final.pdf

Data di accesso: 21 ottobre 2021

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)



ouwels K • Pritchard E • Matteo P • et al.



Impatto del delta sulla carica virale e sull'efficacia del vaccino contro le nuove infezioni da SARS-CoV-2 nel Regno Unito.

<https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/finalcombinedve20210816.pdf>

Data di accesso: 21 ottobre 2021

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

18. O'Toole • collina V • Pybus OG • et al.

Monitoraggio della diffusione internazionale dei lignaggi SARS-CoV-2 B.1.1.7 e B.1.351/501Y-V2 con Grinch.

Benvenuta Ris. Aperta. 2021; **6** : 121

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(9\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

19. Thompson HA • Mousa A • Dighe A • et al.

Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) tassi di trasmissione specifici per impostazione: una revisione sistematica e una meta-analisi.

Clin Infect Dis. 2021; **73** : e754-e764

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(11\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

20. Casa T • Pellis L • Pritchard E • McLean AR • Walker AS

Analisi dell'effetto totale della vaccinazione sulla trasmissione domestica nell'indagine sull'infezione da COVID-19 dell'Office for National Statistics.

arXiv. 2021;(pubblicato online il 14 luglio.) (preprint).

<http://arxiv.org/abs/2107.06545>

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

21. de Gier B • Andeweg S • Joosten R • et al.

Efficacia del vaccino contro la trasmissione e le infezioni di SARS-CoV-2 tra i familiari e altri contatti

di casi confermati, Paesi Bassi, da febbraio a maggio 2021.

Emergenza dell'euro. 2021; **26** 2100640



[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(0\)](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

22. Chau NVV • Ngoc NM • Nguyet LA • et al.

Uno studio osservazionale sulle rivoluzionarie infezioni della variante SARS-CoV-2 Delta tra gli operatori sanitari vaccinati in Vietnam 2021.

E Clin Med. 2021; **41** 101143

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

23. Ke R • Martinez PP • Smith RL • et al.

Il campionamento giornaliero dell'infezione precoce da SARS-CoV-2 rivela una sostanziale eterogeneità nell'infettività.

medRxiv. 2021;(pubblicato online il 12 luglio.) (preprint).

<https://doi.org/10.1101/2021.07.12.21260208>

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

24. Kissler SM • Fauver JR • Mack C • et al.

Traiettorie virali densamente campionate suggeriscono una maggiore durata dell'infezione acuta con la variante B.1.1.7 rispetto alla SARS-CoV-2 non B.1.1.7.

medRxiv. 2021;(pubblicato online il 25 agosto.) (preprint).

<https://doi.org/10.1101/2021.02.16.21251535>

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

25. Jones TC • Biele G • Muhlemann B • et al.

Stima dell'infettività durante il corso dell'infezione da SARS-CoV-2.

Scienza. 2021; **373** eabi5273

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(22\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)



Madera S • Crawford E • Langelier Do • et al.



Le cariche virali rinofaringee SARS-CoV-2 nei bambini piccoli non differiscono significativamente da quelle dei bambini più grandi e degli adulti.

Rappresentanza Sci 2021; **11** 3044

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopo \(5\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

27. Riemersma KK • Grogan BE • Kita-Yarbro A • et al.

Spargimento di SARS-CoV-2 infettivo nonostante la vaccinazione quando è prevalente la variante delta - Wisconsin, luglio 2021. Versione 4.

medRxiv. 2021;(pubblicato online il 24 agosto.) (pre stampa).

<https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387>

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

28. marrone cm • Vostok J • Johnson H • et al.

Focolaio di infezioni da SARS-CoV-2, comprese le infezioni rivoluzionarie del vaccino COVID-19, associate a grandi raduni pubblici - Contea di Barnstable, Massachusetts, luglio 2021.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; **70** : 1059-1062

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

29. Chia PY • Ong S • Chiew CJ • et al.

Cinetica virologica e sierologica delle infezioni da vaccino con variante delta SARS-CoV-2: uno studio di coorte multicentrico.

medRxiv. 2021;(pubblicato online il 31 luglio.) (preprint).

<https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295>

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

30. Cevik M • Tate M • Lloyd O • Maraolo AE • Schafers J • Ho A

Dinamica della carica virale di SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV, durata della diffusione virale e infettività: una revisione sistematica e una meta-analisi.

Lancet Infect Dis. 2021; **21** : e13-mi22

[Visualizza nell'articolo](#) ^



[PubMed](#) • [Riepilogo](#) • [Testo intero](#) • [PDF testo completo](#) • [Google Scholar](#)

31. Viner RM • Mytton OT • Bonell C • et al.

Suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 tra bambini e adolescenti rispetto agli adulti: una revisione sistematica e una meta-analisi.

JAMA Pediatr. 2021; **175** : 143-156

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopo \(60\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

32. Shamier MC • Tostmann A • Bogers S • et al.

Caratteristiche virologiche delle infezioni rivoluzionarie del vaccino SARS-CoV-2 negli operatori sanitari.

medRxiv. 2021;(pubblicato online il 21 agosto.) (pre stampa).

<https://doi.org/10.1101/2021.08.20.21262158>

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Google Scholar](#)

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

Informazioni sull'articolo

Storia della pubblicazione

Publicato: 29 ottobre 2021

Identificazione

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4)

Diritto d'autore

© 2021 L'autore(i). Pubblicato da Elsevier Ltd.

Licenza d'uso

[Attribuzione Creative Commons – Non commerciale – Non opere derivate \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#) |

[Come puoi riutilizzare](#) 

ScienceDirect



[Vai a questo articolo su ScienceDirect](#)

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00648-4/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00648-4/fulltext#)



