



Valutazione della campagna vaccinale anti-COVID-19 nella ATS di Milano

Evaluation of the anti-COVID-19 vaccination campaign in the Metropolitan Area of Milan (Lombardy Region, Northern Italy)

Antonio Giampiero Russo,¹ Sara Tunesi,¹ David Consolazio,^{1,2} Adriano Decarli,¹ Walter Bergamaschi³

¹ UOC epidemiologia, Agenzia per la tutela della salute della Città metropolitana di Milano

² Dipartimento di sociologia e ricerca sociale, Università di Milano-Bicocca

³ Direzione generale, Agenzia per la tutela della salute della Città metropolitana di Milano

Corrispondenza: Antonio Giampiero Russo; agrusso@ats-milano.it

COSA SI SAPEVA GIÀ

■ *Trial* randomizzati e valutazioni di efficacia sul campo nella popolazione mostrano che i vaccini anti-COVID-19 hanno un'ottima efficacia nella popolazione generale nel ridurre ricoveri e mortalità.

■ La copertura vaccinale in Lombardia è superiore all'80%, restano gruppi di popolazione non aderenti.

■ Tra i soggetti vaccinati, quelli anziani e portatori di alcune patologie croniche hanno maggior rischio di ricovero

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

■ Alcune caratteristiche specifiche incrementano il rischio di non aderire alla vaccinazione anti-COVID-19, come risiedere in aree con un basso indice di deprivazione, essere nati all'estero e non partecipare a programmi di sanità pubblica per la riduzione del rischio individuale (vaccinazione antinfluenzale o screening organizzati).

■ Questo studio di popolazione condotto su circa 3 milioni di residenti in una delle più grandi aree metropolitane italiane conferma l'efficacia sul campo dei vaccini nel ridurre ricoveri e mortalità e conferma la rilevanza di includere nelle campagne vaccinali soggetti con comorbidità o caratteristiche sociodemografiche specifiche.

■ Tra i soggetti già vaccinati con due dosi, il rischio di ricovero rimane più alto nella popolazione anziana e tra soggetti affetti da alcune patologie croniche specifiche.

■ È indispensabile utilizzare sistemi informativi integrati per rinforzare le evidenze già presenti e accumulare nuove evidenze necessarie a indirizzare azioni di sanità pubblica.

(doppia dose), ricovero per COVID-19, ricovero per COVID-19 oltre 15 giorni successivi alla seconda dose, mortalità generale.

RISULTATI: nei primi nove mesi di campagna vaccinale, si è sottoposto al ciclo completo di vaccinazione il 74,7% della popolazione eleggibile (n. 2.228.915), con il 15,6% (n. 465.829) non sottoposto nemmeno alla prima dose. Le donne hanno una probabilità più bassa di vaccinarsi rispetto agli uomini; le classi di età 50-59 e 70+ emergono come le più problematiche da raggiungere, mentre quella più giovane (<40) risulta la più aderente. Si denota la presenza di un gradiente sociale, con i soggetti residenti in aree più svantaggiate progressivamente meno aderenti rispetto a coloro che vivono in aree più agiate. L'accesso è maggiore nelle persone di cittadinanza italiana e aumenta progressivamente in corrispondenza del numero di cronicità presenti. Gli eventi di ricovero attribuibili a COVID-19 ammontano all'1,22% (n. 5.672) nella popolazione non vaccinata rispetto allo 0,05% (n. 1.013) della popolazione vaccinata; la mortalità generale riguarda il 4,51% (n. 15.198) dei non vaccinati contro lo 0,32% (n. 8.733) dei vaccinati. I fattori sociodemografici e la presenza di problematiche di salute pregresse sono importanti predittori di esiti di ricovero anche all'interno della popolazione sottoposta a doppia dose vaccinale. Nello specifico, gli hazard ratio più elevati si riscontrano nei soggetti con scompenso cardiaco (HR 2,15; IC95% 1,83-2,53), nei pazienti immunocompromessi (HR 2,02; IC95% 1,52-2,69) e nei trapiantati (HR 1,92; IC95% 1,10-3,33).

CONCLUSIONI: l'adesione alla campagna vaccinale risente delle caratteristiche sociodemografiche della popolazione e risulta un fattore determinante nel prevenire le ospedalizzazioni per COVID-19 e i decessi. Il persistente rischio di ospedalizzazione, più elevato nei soggetti cronici, in seguito alla seconda dose mette in evidenza la necessità di indirizzare le dosi booster verso i soggetti più fragili. I sistemi informativi si rivelano efficaci strumenti di monitoraggio in assenza di trial specifici.

Parole chiave: COVID-19, vaccinazione, ricoveri, mortalità, fattori sociodemografici, sistemi informativi

RIASSUNTO

OBIETTIVI: valutare l'adesione alla campagna vaccinale anti COVID-19 nel territorio dell'Agenzia per la tutela della salute della Città metropolitana di Milano (ATS di Milano) tra il 01.01.2021 e il 30.09.2021.

DISEGNO: studio descrittivo dell'adesione alla vaccinazione; studio predittivo dei fattori associati all'adesione e all'efficacia sul campo della vaccinazione in termini di ricovero e di mortalità e dei fattori che incrementano il rischio di ricovero tra i vaccinati.

SETTING E PARTECIPANTI: studio di popolazione basato sui residenti di età >18 anni eleggibili per la vaccinazione (n. 2.981.997). L'integrazione di diverse fonti amministrative di ambito sanitario ha permesso di risalire alle caratteristiche sociodemografiche e agli esiti di ricovero per COVID-19 e mortalità generale dei soggetti eleggibili per la vaccinazione.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: vaccinazione completa

ABSTRACT

OBJECTIVES: to present an evaluation of the campaign for vaccination against COVID-19 in the territory covered by the Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan from 01.01.2021 to 30.09.2021.

DESIGN: descriptive study of vaccine adherence; predictive study of the factors associated with vaccine adherence, ef-

RASSEGNE E ARTICOLI

ficacy of vaccination in terms of hospitalization and mortality, and factors that increase the risk of hospital admission following full vaccination.

SETTING AND PARTICIPANTS: population-based study with subjects aged >18 years eligible for vaccination (N. 2,981,997). An information system obtained by integrating various administrative healthcare sources made it possible to analyse socioeconomic characteristics, COVID-19 related hospitalizations, and general mortality in subjects eligible for vaccination.

MAIN OUTCOME MEASURES: full vaccination (2 doses); COVID-19-related hospitalizations, COVID-19-related hospitalizations occurring more than 15 days after the second dose, general mortality.

RESULTS: in the first nine months of the vaccination campaign, 74.7% of the subjects (N. 2,228,915) was fully vaccinated, whereas 15.6% (N. 465,829) did not even receive one dose. Women have a lower probability of getting vaccinated than men; the 50-59 years and 70+ years age groups emerge as the most problematic to reach, while the younger one (<40) is the most adherent. A social gradient emerged, with residents of more disadvantaged areas progressively less incline to get vaccinated than those living in more affluent areas. Adherence is greater in Italian citizen-

ship and is likely to increase with an increase in the number of chronic conditions. Hospitalizations amounted to 1.22% (N. 5,672) in the unvaccinated population compared to 0.05% (N. 1,013) in the vaccinated population; general mortality was 4.51% (N. 15,198) in the unvaccinated population against 0.32% (N. 8,733) in the vaccinated population. Sociodemographic factors and the presence of previous health conditions are important predictors of hospitalization outcomes even within the fully vaccinated population. Specifically, the highest hazard ratios are found in subjects with heart failure (HR 2.15; 95%CI 1.83-2.53), in immunocompromised patients (HR 2.02; 95%CI 1.52-2.69), and in transplant recipients (HR 1.92; 95%CI 1.10-3.33).

CONCLUSIONS: vaccination campaign adherence is affected by the sociodemographic characteristics of the population and is a determining factor in preventing hospitalizations for COVID-19 and death. The persistent higher risk of hospitalization in chronic subjects following the second dose emphasizes the need to direct booster doses to the more vulnerable. Information systems proved to be effective monitoring tools in the absence of specific trials.

Keywords: COVID-19, vaccination, hospitalizations, mortality, sociodemographic factors, informative systems

INTRODUZIONE

Nel gennaio 2021, nel territorio di pertinenza della Agenzia per la tutela della salute (ATS) della Città metropolitana di Milano è iniziata la campagna vaccinale per la prevenzione degli effetti dell'infezione da COVID-19. Dopo le fasi iniziali, che hanno riguardato tutto il personale che lavora nelle strutture sanitarie e sociosanitarie, gli ospiti e i dipendenti delle RSA, gli anziani di età pari o superiore a 80 anni, le forze dell'ordine, il personale scolastico e universitario e le categorie fragili, in accordo con le indicazioni ministeriali, la vaccinazione è stata estesa agli appartenenti a varie fasce d'età, secondo un calendario specifico: il 2 aprile al gruppo 75-79 anni, il 15 aprile al gruppo 70-74 anni, il 22 al gruppo 60-69, il 15 maggio al gruppo 50-59 anni e il 13 giugno ai soggetti di età inferiore ai 50 anni. I soggetti di età compresa tra i 16 e i 29 anni hanno avuto accesso dal 2 giugno. Il 31 maggio, la Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA ha approvato l'estensione di indicazione di utilizzo del vaccino Comirnaty (BioNTech/Pfizer) per la fascia di età tra i 12 e i 15 anni. La determina AIFA n.111/2021, pubblicata in GU Serie Generale n.178 del 27.07.2021, ha esteso vaccino Spikevax (Moderna) nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

Come indicato dalla circolare ministeriale,¹ dal 20 settembre i soggetti trapiantati e immunocompromessi che avevano già completato il ciclo vaccinale hanno avuto accesso alla prenotazione della dose addizionale di vaccino anti-COVID-19. A partire dal 3 ottobre, anche i cittadini oltre gli 80 anni possono prenotare l'appuntamento

per la dose *booster* (3^a dose) di vaccino anti-COVID-19.² Il monitoraggio della copertura vaccinale è garantito a livello nazionale e internazionale dal Ministero della salute, che fornisce quotidianamente i relativi dati.³

Sono ormai numerosi i *trial* promossi dalle industrie farmaceutiche produttrici dei vaccini.⁴⁻¹¹ Per i soggetti con due dosi di vaccino, di cui l'ultima da almeno 14 giorni, tutti i risultati indicano un'efficacia di oltre l'80% nel ridurre ricoveri, ricoveri in terapia intensiva e mortalità, specialmente nelle categorie a maggior rischio di eventi sanitari. In coerenza con tali dati di efficacia e sicurezza della vaccinazione, sono stati inizialmente forniti sia vaccini a vettore virale sia a m-RNA. Successivamente alle numerose evidenze prodotte di inferiore tollerabilità dei vaccini a vettore virale,¹¹⁻¹³ a livello nazionale sono stati somministrati prevalentemente vaccini a m-RNA.

Alcuni lavori condotti nel territorio oggetto del presente lavoro scientifico hanno confermato che le caratteristiche maggiormente associate agli eventi di ricovero e di decesso successivi all'infezione da COVID-19 sono concentrate nei soggetti al di sopra dei 70 anni con patologie croniche specifiche.¹⁴⁻¹⁸

In Italia, con aggiornamento al 12.10.2021, l'adesione con almeno una dose alla vaccinazione è circa dell'85%,¹⁹ con una copertura anche maggiore in Lombardia.²⁰ Nonostante la buona copertura vaccinale (in linea con altri Paesi europei), alcune fasce della popolazione restano non aderenti alla vaccinazione^{21,22} anche in presenza di cronicità.²³ Le valutazioni dell'efficacia vaccinale nella popolazione sono state effettuate a livello nazionale dall'Istituto supe-

RASSEGNE E ARTICOLI

riore di sanità (ISS), che ha confermato le stime prodotte dai *clinical trial* sull'intera popolazione italiana.²⁴ Tuttavia, il sistema informativo necessario a produrre le informazioni occorrenti a una valutazione dell'intera campagna vaccinale, ormai giunta all'esaurimento della prima fase, risulta molto articolato. È necessario, infatti, garantire l'accesso a diverse banche dati con la possibilità di integrarle mediante *record linkage* e permettere un dettaglio di informazioni per singolo individuo, che a livello nazionale non è sempre disponibile.

A livello della ATS di Milano, la valutazione dell'epidemia di COVID-19 è stata articolata mediante una serie di studi che hanno progressivamente investigato le caratteristiche della popolazione che ha contratto l'infezione,²⁵ la descrizione della mortalità²⁶ e delle cinetiche di diffusione,²⁷ dei gruppi a rischio e la valutazione degli interventi di mitigazione condotti nelle varie fasi epidemiche.²⁸ Tuttavia, a oggi, la valutazione dell'andamento dell'epidemia e dei suoi effetti nel territorio di ATS non può prescindere dalla valutazione della campagna vaccinale sia in termini di adesione sia in termini di *outcome* sanitari, con particolare attenzione alla popolazione più fragile.

Obiettivo di questo lavoro è di presentare una valutazione complessiva della campagna vaccinale condotta in un'ampia area metropolitana (3,5 milioni di abitanti) da cui ha avuto origine l'epidemia²⁷ e che, con gli oltre 300.000 casi attualmente registrati, risulta una delle zone italiane più colpite.²⁹

Questo lavoro intende, inoltre, presentare una valutazione: **1.** delle caratteristiche sociodemografiche della popolazione non aderente rispetto alla popolazione aderente al programma vaccinale; **2.** una valutazione dell'efficacia della vaccinazione su una popolazione con fattori di rischio specifici e in contesto *real world*; **3.** una valutazione delle caratteristiche della popolazione vaccinata con due dosi e con successivo ricovero per COVID-19.

MATERIALI E METODI

La popolazione inclusa nello studio è rappresentata dalla popolazione residente nelle province di Milano e Lodi e assistita dall'ATS di Milano di età uguale o superiore a 19 anni e in vita al 01.01.2021 (n. 2.981.997). I soggetti sono stati seguiti dall'inclusione nello studio fino al termine del follow-up in data 30.09.2021 ed entro questo arco temporale sono stati posizionati temporalmente le vaccinazioni, le ospedalizzazioni per COVID-19 e i decessi per tutte le cause.

Le informazioni derivate dalla Nuova anagrafe regionale (NAR) degli assistiti sono state integrate con le informazioni provenienti dal sistema di georeferenziazione permanente, sviluppato e mantenuto dalla Unità di epidemiologia dell'ATS di Milano, che consente di integrare le informazioni derivate dal Censimento della popolazione e delle abitazioni del 2011, in particolare l'indice di

deprivazione calcolato sulla base della sezione di censimento.^{30,31} La presenza di comorbidità è stata ricavata utilizzando la Banca dati assistito (BDA) del paziente cronico creata secondo le linee guida e l'algoritmo di Regione Lombardia.^{32,33}

Lo stato in vita (non specifico per causa) è aggiornato, con un ritardo di circa una settimana, grazie alla integrazione delle anagrafi comunali con la NAR – sincronizzata quotidianamente con il Ministero dell'economia e delle finanze – a cui è stata aggiunta la sincronizzazione quotidiana con l'anagrafica delle pompe funebri attivata durante l'epidemia COVID-19 per accelerare il sistema di segnalazione dei decessi.

La base anagrafica dei residenti/assistiti attivi all'inizio della osservazione ottenuta da NAR è stata, inoltre, integrata con il flusso vaccinale che riporta le informazioni relative alle due date di somministrazione dei vaccini e alla tipologia di vaccino somministrato.

I casi di COVID-19 e la relativa data di diagnosi nella popolazione sono stati individuati mediante il flusso dei pazienti positivi al tampone molecolare; in questo modo, è stato possibile posizionare l'infezione di COVID-19 rispetto alla prima e alla seconda dose vaccinale.

I ricoveri ospedalieri per COVID-19 sono stati identificati integrando il flusso dei ricoveri ospedalieri (SDO), aggiornato a luglio 2021, con un flusso dedicato, istituito a livello di tutta Regione Lombardia dall'inizio dell'epidemia, alimentato dagli ospedali, che rileva tutti i nuovi ricoveri per COVID-19 aggiornato con frequenza giornaliera. Dal flusso delle prestazioni ambulatoriali erogate nell'ambito degli screening organizzati di mammella e colon retto e dal flusso specifico delle vaccinazioni antinfluenzali erogate ai soggetti di età superiore ai 65 anni, è stata determinata la "propensione alla prevenzione", intesa come adesione ad almeno una delle prestazioni di prevenzione offerte da ATS nel periodo 2017-2019. Nel dettaglio, si sono indagate l'adesione alle campagne di somministrazione del vaccino antinfluenzale per i soggetti di età superiore ai 65 anni e l'adesione alle campagne di screening mammografico e coloretale per i soggetti con età compresa tra i 50 e i 69 anni. La propensione all'adesione a campagne di prevenzione è stata, quindi, determinata per i soggetti a partire dai 50 anni di età.

Utilizzando l'integrazione complessiva di tutte le fonti descritte, mediante *record linkage* deterministico utilizzando il codice univoco anonimizzato presente nei sistemi di *datawarehouse* della ATS di Milano, è stato strutturato un sistema informativo finalizzato alla valutazione della campagna vaccinale producendo la valutazione al 30.09.2021 (tabella S1, vedi materiali aggiuntivi online). Nello specifico, a partire dalla base di popolazione di quasi 3 milioni di abitanti (di 19 anni o più) sono stati condotti quattro diversi studi.

RASSEGNE E ARTICOLI

STUDIO 1: DESCRIZIONE DELL'ADESIONE ALLA VACCINAZIONE

In base alle informazioni ottenute mediante il *record linkage* deterministico delle banche dati disponibili, è stata presentata la descrizione dell'adesione specifica al programma vaccinale rispetto ad alcune variabili sociodemografiche stratificando la popolazione in studio rispetto a tre tipi di adesione alla campagna vaccinale: **1.** coloro che hanno ricevuto due dosi; **2.** coloro che hanno ricevuto una singola dose; **3.** coloro che non si sono sottoposti alla vaccinazione.

STUDIO 2: ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI ALLA VACCINAZIONE

Le caratteristiche sociodemografiche, la propensione alla vaccinazione e una precedente diagnosi di COVID-19 dei soggetti completamente vaccinati sono state confrontate con quelle dei soggetti che non si sono sottoposti alla vaccinazione utilizzando modelli logistici non condizionati e stimando gli *odds ratio* (OR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%). I soggetti con una sola dose vaccinale non sono stati considerati in questo disegno di studio e nei successivi, in quanto rappresentano una popolazione con problematiche di accesso estremamente eterogenee che vanno da una precedente infezione – che è stata considerata come ostativa (o che comunque ne differiva l'esecuzione) rispetto alla seconda dose non dall'inizio della campagna vaccinale e comunque dipendente dalla dichiarazione del soggetto – alla decisione del soggetto di non procedere alla seconda dose per la sintomatologia avuta alla prima o per le notizie riferite dai *mass media*.

STUDIO 3: EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE SUL CAMPO (VACCINATI VS NON VACCINATI)

È stata costituita la coorte includente i soggetti non vaccinati e i soggetti a cui sono state somministrate due dosi di vaccino. L'analisi ha seguito l'asse temporale in giorni partendo dal 01.01.2021 fino al 30.09.2021. Nello studio sono stati considerati due esiti distinti: **1.** il ricovero per COVID-19; **2.** la mortalità generale.

Nelle analisi sono state considerate le comorbidità maggiormente associate sia a ricovero¹⁷ sia a mortalità¹⁴ per COVID-19 individuate in precedenti studi condotti sulla popolazione nel territorio dell'ATS di Milano. Per ognuna delle patologie considerate, sono stati stimati gli *hazard ratio* (HR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) mediante modelli di regressione di Cox multivariabile con inclusione della vaccinazione (data di effettuazione della seconda dose) come variabile dipendente dal tempo.

I modelli sono stati corretti per genere, età, stato socioeconomico, cittadinanza (italiano vs straniero), pregressa

infezione a COVID-19 e presenza di comorbidità. Sono state altresì effettuate le stime sulla popolazione senza le comorbidità in studio e la stima totale includente i medesimi regressori e il numero di comorbidità.

Per l'analisi avente come *outcome* i ricoveri, la data di termine dell'osservazione è la data del primo ricovero per COVID-19; le osservazioni sono state censurate al 30.09.2021 o al decesso; per i soggetti vaccinati, sono stati considerati solo i ricoveri avvenuti successivamente a 15 giorni dalla somministrazione della seconda dose.

Per l'analisi avente come *outcome* la mortalità, la data di termine di osservazione è il decesso e le osservazioni sono state censurate al 30.09.2021.

STUDIO 4: FATTORI PREDITTIVI DI RICOVERO PER COVID-19 NELLA POPOLAZIONE VACCINATA

Sono stati inclusi tutti i soggetti con doppia vaccinazione. Come *outcome*, sono stati considerati i ricoveri per COVID-19 occorsi oltre i 15 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Utilizzando la regressione di Cox multivariabile, sono stati stimati gli HR e i relativi intervalli di confidenza al 95% al fine di identificare i predittori del ricovero per COVID-19 nei soggetti pienamente vaccinati. Tali predittori sono stati poi inclusi nella regressione di Cox multivariabile, da cui sono state ottenute le stime degli HR per singola patologia.

RISULTATI**STUDIO 1: DESCRIZIONE DELL'ADESIONE ALLA VACCINAZIONE**

All'interno della popolazione dell'ATS di Milano di 19 anni o più (n. 2.981.997), il 74,74% dei soggetti (n. 2.228.915) risulta essere completamente vaccinato, a cui si aggiunge un 9,63% (n. 287.253) di soggetti che al 30.09.2021 ha ricevuto una sola dose di vaccino. Di contro, il 15,62% della popolazione (n. 465.829) non si è sottoposto alla vaccinazione. Le caratteristiche descrittive della popolazione in relazione all'esito della vaccinazione sono riportate in tabella 1.

STUDIO 2: ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI ALLA VACCINAZIONE.

In tabella 2 sono riportate le stime di OR relative al mancato accesso alla vaccinazione, ottenute confrontando i soggetti completamente vaccinati (doppia dose) con i soggetti che non hanno ricevuto alcuna dose, sia nella coorte complessiva di popolazione sia nei soggetti di 50 anni o più. Le donne hanno una probabilità leggermente più alta di non vaccinarsi rispetto agli uomini (OR 1,02; IC95% 1,02-1,03). La classe d'età più giovane (<40 anni), presa come riferimento, risulta quella più aderente al programma vaccinale, con le criticità maggiori riscontrabili nelle classi 50-59 anni (OR 1,15; IC95%

RASSEGNE E ARTICOLI

CARATTERISTICHE	NON VACCINATO		UNA DOSE		DUE DOSI		TOTALE
	n.	%	n.	%	n.	%	n.
Genere							
Uomini	220.853	47,41	147.984	51,52	1.058.326	47,48	1.427.163
Donne	244.976	52,59	139.269	48,48	1.170.589	52,52	1.554.834
Classe di età (anni)							
<40	136.925	29,39	70.299	24,47	571.337	25,63	778.561
40-49	95.371	20,47	42.046	14,64	396.473	17,79	533.890
50-59	89.935	19,31	99.684	34,70	396.535	17,79	586.154
60-69	59.386	12,75	43.925	15,29	319.793	14,35	423.104
70+	84.212	18,08	31.299	10,90	544.777	24,44	660.288
Indice deprivazione							
Molto agiato	73.939	15,87	49.561	17,25	427.899	19,20	551.399
Agiato	74.589	16,01	51.464	17,92	412.161	18,49	538.214
Nella media	78.012	16,75	52.671	18,34	410.312	18,41	540.995
Deprivato	84.248	18,09	52.123	18,15	401.371	18,01	537.742
Molto deprivato	105.569	22,66	53.948	18,78	391.012	17,54	550.529
Missing	49.472	10,62	27.486	9,57	186.160	8,35	263.118
Cittadinanza							
Italiana	354.728	76,15	244.100	84,98	1.968.249	88,31	2.567.077
Straniera	111.101	23,85	43.153	15,02	260.666	11,69	414.920
Comorbidità							
Nessuna	337.039	72,35	196.269	68,33	1.295.784	58,14	1.829.092
1	64.117	13,76	50.287	17,51	416.401	18,68	530.805
2	28.772	6,18	20.721	7,21	225.620	10,12	275.113
3	15.884	3,41	9.953	3,46	134.406	6,03	160.243
4+	20.017	4,30	10.023	3,49	156.704	7,03	186.744
Totale	465.829	15,62	287.253	9,63	2.228.915	74,75	2.981.997

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione della ATS di Milano eleggibile alla vaccinazione ≥ 19 anni, per esito della vaccinazione al 30.09.2021.
Table 1. Characteristics of the ATS Milan population eligible for vaccination ≥ 19 years of age, for vaccination outcome as of 30.09.2021.

1,14-1,16) e 70+ anni (OR 1,17; IC95% 1,16-1,18). In relazione all'indice di deprivazione, il mancato accesso alla vaccinazione incrementa gradualmente passando dalle zone dell'area metropolitana più agiate e quelle più deprivate, trovando massima espressione nei soggetti residenti nelle zone ad alta deprivazione (OR 1,39; IC95% 1,38-1,41). Inoltre, il mancato accesso è più presente nelle persone prive di cittadinanza italiana (OR 2,06; IC95% 2,05-2,08) e diminuisce progressivamente all'aumentare del numero di comorbidità presenti, pur risalendo nei soggetti con quattro o più patologie (OR 0,51; IC95% 0,50-0,52). Infine, avere avuto il COVID-19 in passato si associa a una più bassa probabilità di non vaccinarsi (OR 0,71; IC95% 0,69-0,72). L'analisi che include i soggetti di età uguale o superiore ai 50 anni mette in evidenza una più marcata propensione delle donne a non vaccinarsi (OR 1,22; IC95% 1,21-1,23) e un effetto

più intenso dell'età sul mancato accesso alla vaccinazione (70+ anni: OR 1,50; IC95% 1,48-1,52). Rispetto alla coorte complessiva, negli over 50 la cittadinanza gioca un ruolo leggermente più importante (OR 2,27; IC95% 2,24-2,31), mentre risulta più contenuto l'effetto delle comorbidità presenti (4+ comorbidità: OR 0,70; IC95% 0,68-0,71) e di una precedente diagnosi di COVID-19 (OR 0,80; IC95% 0,78-0,82). Infine, essendo stato possibile per questo segmento di popolazione ricostruire l'adesione a precedenti programmi di screening e di vaccinazione antinfluenzale, emerge che avere una maggiore propensione alla prevenzione si associa a una marcata riduzione del rischio di mancato accesso alla vaccinazione COVID-19 (OR 0,23; IC95% 0,23-0,24), rappresentando il predittore più forte di questa analisi, che porta a un incremento dell'AUC (*area under curve*) del modello da 0,61 a 0,74.

RASSEGNE E ARTICOLI

CARATTERISTICHE	TUTTA LA COORTE						ETÀ ≥ 50 ANNI							
	NON VACCINATO		DUE DOSI		TOTALE	OR	(IC95%)	NON VACCINATO		DUE DOSI		TOTALE	OR	(IC95%)
	n.	%	n.	%				n.	%	n.	%			
Genere														
Uomini	220.853	47,41	1.058.326	47,48	1.279.179	1	Reference	106.593	45,64	571.102	45,29	677.695	1	Reference
Donne	244.976	52,59	1.170.589	52,52	1.415.565	1,02	(1,02-1,03)	126.940	54,36	690.003	54,71	816.943	1,22	(1,21-1,23)
Classe di età (anni)														
<40	136.925	29,39	571.337	25,63	708.262	1	Reference							
40-49	95.371	20,47	396.473	17,79	491.844	1,06	(1,05-1,07)							
50-59	89.935	19,31	396.535	17,79	486.470	1,15	(1,14-1,16)	89.935	38,51	396.535	31,44	486.470	1	Reference
60-69	59.386	12,75	319.793	14,35	379.179	1,11	(1,10-1,13)	59.386	25,43	319.793	25,36	379.179	1,18	(1,17-1,20)
70+	84.212	18,08	544.777	24,44	628.989	1,17	(1,16-1,18)	84.212	36,06	544.777	43,20	628.989	1,50	(1,48-1,52)
Indice di deprivazione														
Molto agiato	73.939	15,87	427.899	19,20	501.818	1	Reference	40.971	17,54	264.610	20,98	305.581	1	Reference
Agiato	74.589	16,01	412.161	18,49	486.750	1,04	(1,02-1,05)	40.101	17,17	246.857	19,57	286.958	1,05	(1,03-1,07)
Nella media	78.012	16,75	410.312	18,41	488.324	1,07	(1,06-1,08)	41.143	17,62	244.372	19,38	285.515	1,07	(1,06-1,09)
Deprivato	84.248	18,09	401.371	18,01	485.619	1,14	(1,13-1,16)	43.626	18,68	235.132	18,64	278.758	1,16	(1,14-1,18)
Molto deprivato	105.569	22,66	391.012	17,54	496.671	1,39	(1,38-1,41)	54.425	23,31	227.700	18,06	282.125	1,40	(1,38-1,42)
Missing	49.472	10,62	186.160	8,35	235.632	1,12	(1,10-1,13)	13.267	5,68	42.434	3,36	55.701	1,13	(1,10-1,16)
Cittadinanza														
Italiana	354.728	76,15	1.968.249	88,31	2.322.977	1	Reference	193.781	82,98	1.183.415	93,84	1.377.196	1	Reference
Straniera	111.101	23,85	260.666	11,69	371.767	2,06	(2,05-2,08)	39.752	17,02	77.690	6,16	117.442	2,27	(2,24-2,31)
Comorbidità														
Nessuna	337.039	72,35	1.295.784	58,14	1.632.823	1	Reference	131.189	56,18	476.851	37,81	608.040	1	Reference
1	64.117	13,76	416.401	18,68	480.518	0,60	(0,60-0,61)	44.192	18,92	306.972	24,34	351.164	0,63	(0,63-0,64)
2	28.772	6,18	225.620	10,12	254.392	0,50	(0,50-0,51)	24.236	10,38	198.591	15,75	222.827	0,59	(0,58-0,60)
3	15.884	3,41	134.406	6,03	150.290	0,47	(0,46-0,48)	14.500	6,21	125.950	9,99	140.450	0,59	(0,58-0,60)
4+	20.017	4,30	156.704	7,03	176.721	0,51	(0,50-0,52)	19.416	8,31	152.741	12,11	172.157	0,70	(0,68-0,71)
Diagnosi di COVID-19														
No	452.242	97,08	2.125.993	95,38	2.578.235	1	Reference	226.208	96,86	1.215.092	96,35	1.441.300	1	Reference
Si	13.587	2,92	102.922	4,62	116.509	0,71	(0,69-0,72)	7.325	3,14	46.013	3,65	53.338	0,80	(0,78-0,82)
Propensione alla prevenzione														
No								171.842	73,58	484.373	38,41	65.6215	1	Reference
Si								61.691	26,42	776.732	61,59	83.8423	0,23	(0,23-0,24)
Totale	465.829		2.228.915		2.294.744			233.533		1.261.105		1.494.638		

Tabella 2. Distribuzione di alcune variabili sociodemografiche, odds ratio (OR) e corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) stimati mediante un modello logistico non condizionato multivariato per la valutazione dei predittori associati al mancato accesso alla vaccinazione.

Table 2. Distribution of a number of sociodemographic variables, odds ratio (OR) and corresponding 95% confidence interval (95% CI), estimated using a multivariate unconditional logistic model to assess the predictors associated with failure to be vaccinated.

STUDIO 3: EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE SUL CAMPO (VACCINATI VS NON VACCINATI)

Nel periodo di studio, nella popolazione non vaccinata gli eventi di ricovero per COVID-19 sono stati 5.672 (1,22%) rispetto ai 1.013 della popolazione completamente vaccinata (0,05%); i decessi sono stati 15.198 (4,51%) tra i non vaccinati contro gli 8.733 tra i vaccinati (0,32%) (tabella 3).

In tabella 3 vengono riportate anche le stime di rischio di ricovero per COVID-19 e mortalità generale ottenute confrontando la popolazione completamente vaccinata con la popolazione non vaccinata, stratificata per patologie croniche utilizzando modelli di Cox includenti la data della seconda vaccinazione come variabile dipendente dal tempo nel modello di regressione. Le stime mostrano che

nei soggetti completamente vaccinati vi è un rischio più basso di ricovero e di mortalità per COVID-19 rispetto ai non vaccinati. Questi risultati sono riscontrabili nella popolazione totale (HR ricovero 0,17; IC95% 0,14-0,20; HR decesso 0,63; IC95% 0,59-0,67), nella popolazione priva di patologie (HR ricovero 0,25; IC95% 0,17-0,38; HR decesso: 0,54; IC95% 0,38-0,75) e in ciascuno dei sottogruppi di cronicità, senza eccezioni.

STUDIO 4: FATTORI PREDITTIVI DI RICOVERO PER COVID-19 NELLA POPOLAZIONE VACCINATA

Focalizzandosi esclusivamente sulla popolazione completamente vaccinata, in tabella 4 vengono riportate le stime di rischio di ricovero in relazione alle caratteristiche socio-demografiche precedentemente indagate. Il rischio di ri-

RASSEGNE E ARTICOLI

covero tra i soggetti vaccinati non si differenzia per genere (HR 0,99; IC95% 0,88-1,11), mentre in relazione all'età in ogni classe si denota un rischio di ricovero superiore alla classe di riferimento (<40 anni), soprattutto per le classi più elevate (HR 60-69 anni 1,50; IC95% 1,02-2,21 e HR 70+ anni 5,02; IC95% 3,55-7,10). In relazione all'indice di deprivazione, emerge un netto gradiente che vede gradualmente aumentare il rischio di ricovero passando dai soggetti residenti nelle aree più agiate a quelle più deprivate, fino a quasi raddoppiare nel confronto tra le due categorie estreme (HR 1,88; IC95% 1,57-2,25). I soggetti vaccinati di cittadinanza straniera mostrano un rischio di ricovero quasi doppio rispetto ai vaccinati di cittadinanza italiana (HR 1,78; IC95% 1,33-2,36). Tra i vaccinati, avere almeno una patologia cronica è associato a un rischio maggiore di ricovero rispetto a non avere alcuna patologia e il rischio tende ad aumentare all'aumentare del numero delle patologie croniche. Infine, i soggetti con precedente diagnosi di COVID-19 mostrano un rischio di ospedalizzazione per COVID-19 a seguito della vaccinazione paragonabile ai soggetti che non hanno sviluppato la patologia in passato (HR 1,13; IC95% 0,88-1,46).

Per la popolazione completamente vaccinata, in tabella 5 vengono riportate le stime di rischio di ricovero in

relazione alle singole patologie croniche, aggiustate per genere, età, indice di deprivazione, cittadinanza, numero di comorbidità e avere avuto una infezione di COVID-19. Eccezion fatta per l'ipertensione arteriosa, la cui presenza nei soggetti vaccinati è associata a un minor rischio di ricovero (HR 0,77; IC95% 0,66-0,90), la presenza di una patologia si associa a un maggior rischio di ospedalizzazione, con coefficienti statisticamente significativi per tutte le cronicità, escluse le patologie croniche dell'intestino (HR 1,01; IC95% 0,60-1,72), le cardiopatie (HR 1,14; IC95% 0,99-1,33) e le patologie autoimmuni (HR 1,09; IC95% 0,76-1,57). Nello specifico, gli HR più elevati si riscontrano nei soggetti con scompenso cardiaco (HR 2,12; IC95% 1,80-2,49), nei pazienti immunocompromessi (HR 2,02; IC95% 1,51-2,69) e nei trapiantati (HR 1,85; IC95% 1,11-3,29).

DISCUSSIONE

Lo studio condotto mette prioritariamente in luce le potenzialità dell'utilizzo dei sistemi informativi sanitari disponibili e presenta in maniera organica una valutazione che affronta molti aspetti che vanno dalla descrizione della popolazione per adesione alla vaccinazione, alla caratterizzazione della popolazione non vaccinata, all'efficacia

PATOLOGIE CRONICHE	n. RICOVERATI / n. NON VACCINATI	n. RICOVERATI / n. VACCINATI	HR# (IC95%)	n. DECEDUTI / n. NON VACCINATI	n. DECEDUTI / n. VACCINATI	HR# (IC95%)
Pazienti immunocompromessi	214/3.744	39/19.568	0,09 (0,03-0,30)	1.865/3.744	973/19.568	0,22 (0,18-0,29)
Trapiantati	36/718	12/4.990	0,16 (0,02-1,46)	123/718	52/4.990	0,09 (0,03-0,25)
Insufficienza renale cronica / dialisi	343/3.821	74/23.758	0,21 (0,10-0,42)	1.208/3.821	711/23.758	0,42 (0,33-0,53)
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	687/13.276	167/87.517	0,27 (0,17-0,43)	2.372/13.276	1237/87.517	0,31 (0,26-0,38)
Patologie neurologiche	392/4.604	77/25.686	0,09 (0,05-0,17)	1.707/4.604	1109/25.686	0,27 (0,23-0,32)
Cirrosi	99/1.549	18/7.927	0,17 (0,04-0,72)	372/1.549	153/7.927	0,40 (0,24-0,68)
Patologie croniche dell'intestino	57/2.071	13/15.368	0,04 (0,01-0,25)	125/2.071	57/15.368	0,22 (0,10-0,50)
Iipertensione arteriosa	2.929/65.117	696/557.496	0,16 (0,13-0,20)	9.876/65.117	5.859/557.496	0,44 (0,41-0,48)
Vasculopatia arteriosa	271/3.486	57/21.989	0,17 (0,08-0,39)	1.026/3.486	553/21.989	0,37 (0,28-0,48)
Scompenso cardiaco	832/7.718	196/43.177	0,20 (0,13-0,31)	3.054/7.718	1.589/43.177	0,31 (0,27-0,37)
Vasculopatia cerebrale	569/6.924	117/39.647	0,16 (0,09-0,26)	2.262/6.924	1.219/39.647	0,43 (0,36-0,50)
Cardiopatie	2.104/31.496	464/228.567	0,16 (0,12-0,21)	7.072/31.496	4.036/228.567	0,41 (0,38-0,45)
Patologie autoimmuni	87/2.326	24/16.717	0,25 (0,07-0,89)	236/2.326	123/16.717	0,64 (0,37-1,11)
Diabete	1.241/24.611	297/161.599	0,18 (0,12-0,26)	3.563/24.611	1981/161.599	0,48 (0,41-0,55)
Nessuna patologia	1.485/337.039	115/1.295.784	0,25 (0,17-0,38)	1.495/337.039	839/1.295.784	0,54 (0,38-0,75)
Totale	5.672/465.829	1.013/ 2.228.915	0,17 (0,14-0,20)	15.198/465.829	8.733/222.8915	0,63 (0,59-0,67)

NOTA: sono stati esclusi i ricoveri precedenti ai 14 giorni nel gruppo dei vaccinati e i soggetti con una sola dose vaccinale. / **NOTE:** subjects with a single vaccine dose were excluded
aggiustati per genere, età, stato socioeconomico, cittadinanza, numero di comorbidità, infezione COVID-19 nel 2020 / adjusted for gender, age, socioeconomic position, citizenship, number of comorbidities, COVID-19 infection in 2020.

Tabella 3. Hazard ratio (HR) per ricovero ospedaliero per COVID-19 e mortalità per tutte le cause tra vaccinati e non vaccinati e corrispondenti intervalli di confidenza al 95% stimati mediante modelli di Cox che considerano la singola patologia alla volta.

Table 3. Hazard ratio (HR) for hospitalization for COVID-19 (hospital admissions occurring prior to 14 days after second dose in vaccinated subjects were excluded) and all-cause mortality among vaccinated and unvaccinated and corresponding 95% confidence intervals, estimated using Cox models that consider a single medical condition at a time.

RASSEGNE E ARTICOLI

CARATTERISTICHE SOCIODEMOGRAFICHE	RICOVERI PER COVID-19						HR	(IC95%)
	NO		SÌ		TOTALE			
	n.	%	n.	%	n.	%		
Genere								
Uomini	1.057.781	47,48	545	45,68	1.058.326	47,48	1	Reference
Donne	1.169.941	52,52	648	54,32	1.170.589	52,52	0,98	(0,87-1,10)
Classe di età (anni)								
<40	571.293	25,64	44	3,69	571.337	25,63	1	Reference
40-49	396.436	17,80	37	3,10	396.473	17,79	0,94	(0,61-1,46)
50-59	396.462	17,80	73	6,12	396.535	17,79	1,33	(0,90-1,96)
60-69	319.705	14,35	88	7,38	319.793	14,35	1,50	(1,02-2,21)
70+	543.826	24,41	951	79,72	544.777	24,44	5,02	(3,55-7,10)
Indice di deprivazione								
Molto agiato	427.707	19,20	192	16,09	427.899	19,20	1	Reference
Agiato	411.985	18,49	176	14,75	412.161	18,49	1,03	(0,84-1,27)
Nella media	410.114	18,41	198	16,60	410.312	18,41	1,18	(0,96-1,43)
Deprivato	401.099	18,00	272	22,80	401.371	18,01	1,64	(1,36-1,97)
Molto deprivato	390.692	17,54	320	26,82	391.012	17,54	1,88	(1,57-2,25)
Non noto	186.125	8,35	35	2,93	186.160	8,35	1,47	(1,02-2,13)
Cittadinanza								
Italiana	1.967.113	88,3	1.136	95,22	1.968.249	88,31	1	Reference
Straniera	260.609	11,7	57	4,78	260.666	11,69	1,78	(1,34-2,36)
Comorbidità								
Nessuna	1.295.637	58,16	147	12,32	1.295.784	58,14	1	Reference
1	416.236	18,68	165	13,83	416.401	18,68	1,63	(1,29-2,07)
2	225.434	10,12	186	15,59	225.620	10,12	2,41	(1,89-3,06)
3	134.219	6,02	187	15,67	134.406	6,03	3,39	(2,65-4,32)
4+	156.196	7,01	508	42,58	156.704	7,03	6,66	(5,35-8,30)
Diagnosi di COVID-19								
No	2.137.895	95,97	1.129	94,64	2.139.024	95,97	1	Reference
Sì	89.827	4,03	64	5,36	89.891	4,03	1,13	(0,88-1,46)
Totale	2.225.768		1.193		2.226.961			

Tabella 4. Distribuzione per alcune specifiche caratteristiche sociodemografiche dei soggetti sottoposti a due dosi vaccinali, per ricovero per COVID-19. Vengono riportati gli *hazard ratio* (HR) di ricovero e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% stimati mediante modelli di Cox che considerano tutte le variabili presenti nella tabella in un unico modello multivariato.

Table 4. Distribution of certain specific sociodemographic characteristics in subjects who received two vaccine doses for COVID-19 related hospitalization. The table reports the hazard ratio (HR) for hospitalization and corresponding 95% confidence intervals estimated using Cox models that consider all variables in the table in a single multivariate model.

della campagna vaccinale in termini di ricoveri per COVID-19 e decesso per tutte le cause, all'identificazione delle caratteristiche dei soggetti completamente vaccinati che presentano successivi esiti di ospedalizzazione.

Tale valutazione è stata utile per dimensionare gli impatti dell'introduzione della vaccinazione nel territorio dell'ATS di Milano, soprattutto considerando la dimensione della popolazione assistita e le peculiarità di un territorio in cui il COVID-19 ha registrato un'alta incidenza e in cui si è registrata un'ampia adesione alla campagna vaccinale. La valutazione dell'efficacia riporta dati estremamente simili a quelli presenti in letteratura derivati da studi internazionali^{34,35} e dalle elaborazioni dell'ISS condotte a livello nazionale²⁴ e consente di poter validare in

contesto di popolazione generale e di *real data* quanto riscontrato in *trial clinici* randomizzati.⁴⁻¹⁰

STUDIO 1 E 2: DESCRIZIONE DELL'ADESIONE E FATTORI PREDITTIVI ALLA VACCINAZIONE

Nel territorio dell'ATS di Milano si registrano livelli di adesione alla vaccinazione (almeno una dose di vaccino) comparabili ai dati riportati per la Regione Lombardia.³⁶ Come notato anche in altri studi,^{10,37-39} la popolazione non vaccinata risulta avere una distribuzione sociodemografica diversa rispetto alla popolazione vaccinata. La valutazione dei fattori che caratterizzano la popolazione che non aderisce alla campagna vaccinale è attualmente poco presente in letteratura:³⁸ i dati di popolazione sono scar-

RASSEGNE E ARTICOLI

PATOLOGIE CRONICHE	RICOVERI PER COVID-19						HR#	(IC95%)
	NO		SÌ		TOTALE			
	n.	%	n.	%	n.	%		
Pazienti immunocompromessi								
Assente	2.208.203	99,12	1.144	95,89	2.209.347	99,12	1	Reference
Presente	19.519	0,88	49	4,11	19.568	0,88	2,02	(1,52-2,69)
Trapiantati								
Assente	2.222.745	99,78	1.180	98,91	2.223.925	99,78	1	Reference
Presente	4.977	0,22	13	1,09	4.990	0,22	1,90	(1,09-3,29)
Insufficienza renale cronica / dialisi								
Assente	2.204.055	98,94	1.102	92,37	2.205.157	98,93	1	Reference
Presente	23.667	1,06	91	7,63	23.758	1,07	1,54	(1,23-1,92)
Broncopneumopatia cronica ostruttiva								
Assente	2.140.397	96,08	1.001	83,91	2.141.398	96,07	1	Reference
Presente	87.325	3,92	192	16,09	87.517	3,93	1,63	(1,39-1,92)
Patologie neurologiche								
Assente	2.202.128	98,85	1.101	92,29	2.203.229	98,85	1	Reference
Presente	25.594	1,15	92	7,71	25.686	1,15	1,72	(1,39-2,14)
Cirrosi								
Assente	2.219.817	99,65	1.171	98,16	2.220.988	99,64	1	Reference
Presente	7.905	0,35	22	1,84	7.927	0,36	1,65	(1,08-2,52)
Patologie croniche dell'intestino								
Assente	2.212.368	99,31	1.179	98,83	2.213.547	99,31	1	Reference
Presente	15.354	0,69	14	1,17	15.368	0,69	1,01	(0,60-1,72)
Ipertensione arteriosa								
Assente	1.671.038	75,01	381	31,94	1.671.419	74,99	1	Reference
Presente	556.684	24,99	812	68,06	557.496	25,01	0,77	(0,66-0,90)
Vasculopatia arteriosa								
Assente	2.205.803	99,02	1.123	94,13	2.206.926	99,01	1	Reference
Presente	21.919	0,98	70	5,87	21.989	0,99	1,28	(1,00-1,64)
Scompenso cardiaco								
Assente	2.184.779	98,07	959	80,39	2.185.738	98,06	1	Reference
Presente	42.943	1,93	234	19,61	43.177	1,94	2,12	(1,80-2,49)
Vasculopatia cerebrale								
Assente	2.188.214	98,23	1.054	88,35	2.189.268	98,22	1	Reference
Presente	39.508	1,77	139	11,65	39.647	1,78	1,45	(1,21-1,75)
Cardiopatie								
Assente	1.999.691	89,76	657	55,07	2.000.348	89,75	1	Reference
Presente	228.031	10,24	536	44,93	228.567	10,25	1,14	(0,99-1,32)
Patologie autoimmuni								
Assente	2.211.036	99,25	1.162	97,40	2.212.198	99,25	1	Reference
Presente	16.686	0,75	31	2,60	16.717	0,75	1,09	(0,76-1,57)
Diabete								
Assente	2.066.467	92,76	849	71,17	2.067.316	92,75	1	Reference
Presente	161.255	7,24	344	28,83	161.599	7,25	1,30	(1,13-1,49)
Totale	2.227.722		1.193		2.228.915			

aggiustati per genere, età, stato socioeconomico, cittadinanza, numero di comorbidità, infezione COVID-19 nel 2020 / adjusted for gender, age, socioeconomic position, citizenship, number of comorbidities, COVID-19 infection in 2020

Tabella 5. Distribuzione di alcune specifiche comorbidità nei soggetti sottoposti a due dosi vaccinali per ricovero per COVID-19. Vengono riportati gli hazard ratio (HR) di ricovero e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% stimati mediante modelli di Cox corretto per tutti i confondenti riportati nella tabella 4.

Table 5. Distribution of certain specific comorbidities in subjects who received two vaccine doses for COVID-19 related hospitalization. The table reports the hazard ratio (HR) for hospitalization and corresponding 95% confidence intervals, estimated using Cox models adjusted for all confounders reported in Table 4.

RASSEGNE E ARTICOLI

si, molti derivano dal mondo anglosassone caratterizzato fortemente dalla multiethnicità e puntano, quindi, a un ruolo forte dell'etnia.^{40,41} Lo studio effettuato dall'ATS di Milano mette in luce il ruolo indipendente della condizione sociodemografica e della nazionalità, confermando che l'adesione ai programmi vaccinali è fortemente influenzata dalla permeazione delle informazioni e della comunicazione verso gli strati più deprivati e marginali della popolazione. Questa evidenza riproduce esattamente le differenze che esistono tra mondo occidentale e Paesi in via di sviluppo e sottolinea quanto sia necessario implementare politiche di vaccinazione globale e quanto sia importante ripensare le campagne di vaccinazione che non riescono a includere l'intera popolazione.^{40,41}

Contrariamente a quanto riportato in letteratura,^{39,42} l'adesione della classe di età dei più giovani (<40 anni) risulta maggiore dell'adesione delle classi di età superiori. Ciò può essere associato alle politiche introdotte a livello nazionale, soprattutto volte ai lavoratori più esposti (sanitari, insegnanti eccetera) e anche alla necessità del *green pass* vaccinale introdotto nei mesi estivi, nonché all'imponente adesione della popolazione giovanile determinata dalla normativa per le vacanze/viaggi estivi e per il rientro a scuola. Inoltre, va considerato che l'introduzione dell'informazione relativa alla presenza di comorbidità ha consentito di ottenere stime aggiustate per questa componente assente negli altri studi e fortemente correlata con l'età. Anche la maggiore adesione alla vaccinazione dei soggetti con precedente infezione per COVID-19 è in controtendenza rispetto a quanto osservato da altri.⁴² Vengono, invece, confermate la minore adesione delle donne e degli strati più disagiati della popolazione.^{39,42} L'effetto sulle donne, particolarmente forte nell'analisi condotta nella popolazione sopra i 50 anni, è decisamente inatteso, in quanto generalmente la popolazione femminile partecipa sempre in misura maggiore alle campagne di prevenzione e di tutela della salute. Tuttavia, non deve essere dimenticata la diffusione pressante di notizie da parte dei *mass media* rispetto ai maggiori effetti collaterali tromboembolici nel genere femminile; questo può essere uno dei determinanti del minore accesso, sicuramente da approfondire.

Si è notato che i soggetti con comorbidità sono più propensi alla vaccinazione; tuttavia, i soggetti con 4 o più comorbidità sembrano aderire meno alla vaccinazione. Questo potrebbe essere legato a stati clinici controindicanti la vaccinazione, a grave fragilità, a fasi terminali delle malattie croniche o a difficoltà nell'adesione alla campagna vaccinale.

STUDIO 3: EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE IN POPOLAZIONE (VACCINATI VS NON VACCINATI)

Gli effetti osservati sull'efficacia vaccinale ripropongono la rilevanza dei fattori che influenzano l'adesione vaccina-

le. Le stime ottenute per la popolazione totale, corrette per potenziali confondenti, sono quanto mai realistiche e vicine alle stime prodotte dai trial randomizzati.⁴⁻¹⁰ L'approccio utilizzato, cioè iniziare l'osservazione per vaccinati e non vaccinati dal primo gennaio, consente di tenere conto delle diverse fasi dell'epidemia, del cronogramma della fase vaccinale come definito a livello nazionale e della diversa protezione della vaccinazione alla diffusione del virus (effetto gregge), facendo sì che sia la stessa al momento dell'ospedalizzazione per vaccinati e per non vaccinati. L'analisi della mortalità conferma^{24,35} che i soggetti vaccinati sono protetti anche rispetto al decesso, pur non potendo considerare per questa analisi la mortalità specifica per causa.

STUDIO 4: FATTORI PREDITTIVI DI RICOVERO PER COVID-19 NELLA POPOLAZIONE VACCINATA

Nello scenario evolutivo attuale, le evidenze rispetto alle condizioni che incrementano il rischio di ospedalizzazione per COVID-19 nei soggetti completamente vaccinati sono sicuramente la parte più interessante dello studio. Uno studio di popolazione recente, condotto nel Regno Unito sui soggetti che hanno concluso il ciclo vaccinale, mette in evidenza incrementi importanti del rischio di eventi maggiori (cioè decesso e ospedalizzazione) nei soggetti immunodepressi e in trattamento chemioterapico, nei trapiantati, nei soggetti con HIV/AIDS, in persone con patologie neurologiche e con altre condizioni croniche.⁴³

Lo studio dell'ATS di Milano trova lo stesso identico *pattern* di condizioni patologiche a rischio riscontrando, inoltre, la diminuzione della protezione dell'effetto della vaccinazione per strati sociali più deprivati. Possibili spiegazioni^{25,44,45} possono essere ricercate in una minore attenzione alle norme di prevenzione, a lavori particolarmente esposti al rischio, al maggior utilizzo dei mezzi pubblici, alla difficoltà di accesso al sistema sanitario nelle fasi iniziali della malattia, che produce alla fine la necessità di riferirsi a un ricovero ospedaliero.

PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

Un punto di forza importante di questo studio è la ricchezza informativa che ribadisce la rilevanza dello stato sociodemografico e dell'identificazione delle patologie croniche con un sistema ormai ben validato a livello nazionale. Inoltre, l'inclusione di una popolazione di circa 3 milioni di residenti consente di per sé di ottenere stime informative e robuste anche in un *setting* di studio non randomizzato, che non sarebbe etico condurre in un contesto di sanità pubblica.

Uno dei limiti di questo studio nella valutazione di efficacia sul campo è di essersi focalizzato nel confronto tra i soggetti vaccinati con due somministrazioni di vaccino

RASSEGNE E ARTICOLI

nel periodo considerato e i soggetti non vaccinati. Questa restrizione, che ha comportato l'esclusione di circa il 44% dei ricoveri osservati, ha tuttavia consentito di analizzare una popolazione più omogenea. Infatti, la mancata adesione alla seconda dose potrebbe essere legata a diversi fattori quali:

1. sopraggiungere di patologie o condizioni che ne abbiano comportato la controindicazione alla somministrazione del vaccino;
2. cambiamenti personali nella propensione all'adesione alla compagna vaccinale;
3. un ritardo di somministrazione, o una mancata somministrazione, per aver contratto il COVID-19 nel periodo intercorso tra le due dosi;
4. censura dei soggetti che hanno fatto la prima dose nel mese di settembre 2021.

Un altro limite è dato dal fatto che, pur avendo effettuato un'analisi specifica per mortalità, non sono state effettuate analisi per rischi competitivi tra ricovero e decesso. Inoltre, avendo considerato tutte le cause di decesso, si potrebbe aver introdotto un *bias* di selezione per cui i soggetti più a rischio di decesso perché nelle fasi terminali di malattie croniche non hanno aderito alla campagna vaccinale a causa delle loro condizioni. Il mancato aggiornamento nella coorte di soggetti emigrati al di fuori del territorio dell'ATS di Milano, invece, è trascurabile, in quanto si assesta a circa l'1% della popolazione reclutata al primo di gennaio.

CONCLUSIONI

Pur con tutti i limiti dell'utilizzo di un sistema integrato basato sulle fonti informative disponibili e strutturate *ad hoc* per la valutazione dell'andamento dell'epidemia, questo studio permette di identificare le caratteristiche della popolazione più a rischio su cui agire con scenari differenziati che vanno dal rinforzare i messaggi circa il mantenimento delle misure di protezione e distanziamento nei non cronici deprivati fino all'identificazione dei soggetti con condizioni croniche specifiche e di età avanzata eligibili alla recente introduzione della dose aggiuntiva.¹

La dose aggiuntiva, in un mondo dove i Paesi in via di sviluppo non accedono alla vaccinazione, impone problemi di corretta identificazione della popolazione target e gli studi di popolazione devono essere numerosi e condotti anche con metodologie differenti al fine di incrementare le capacità dei sistemi sanitari di convergere nell'identificazione della popolazione che può avere il massimo beneficio non sprecando dosi che devono essere utilizzate primariamente per recuperare le fasce di popolazione non vaccinate e secondariamente per innescare sistemi di trasferimento di dosi verso le nazioni che ancora non hanno raggiunto coperture sufficienti al contenimento dell'epidemia.

Rimane, infine, un tema sicuramente accattivante rappresentato dalla necessità di ripensare sia ai sistemi di sorveglianza finalizzati all'identificazione delle varianti sia di sistemi di popolazione che colgano immediatamente uno *shift* del virus che determini un vantaggio nell'aggravare l'immunità acquisita tramite la vaccinazione. In uno scenario evolutivo mondiale così diversificato, continuare a utilizzare lo stesso vaccino studiando riferendosi alla variante virale della prima ondata potrebbe costituire una fonte di criticità. Per il futuro appare, quindi, determinante il coordinamento delle organizzazioni sanitarie degli Stati con le industrie produttrici di vaccini, che devono modificare i vaccini producendo componenti di m-RNA adattate alle diverse varianti. È necessario valutare la creazione di sistemi nazionali di sorveglianza e sistemi di garanzia delle nazioni verso l'industria farmaceutica in modo da non perdere il vantaggio fino a ora acquisito nei confronti di un'epidemia che tra poco compirà il suo secondo anno di vita e 5 milioni di decessi noti, ma molti di più, se vengono considerati i decessi non notificati e quelli indirettamente legati per riduzione degli accessi ospedalieri e alle cure più in generale, comprese le campagne di prevenzione secondaria.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: gli autori ringraziano Laura Zettera per il supporto amministrativo, organizzativo ed editoriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute. Indicazioni preliminari sulla somministrazione di dosi addizionali e di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. Circolare 14.09.2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=82776&parte=1%20&serie=null>
2. Ministero della Salute. Piano vaccini anti Covid-19. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto&tab=1> (ultimo accesso: 11.10.2021).
3. Covid-19 Opendata Vaccini. Developers Italia 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini> (ultimo accesso: 11.10.2021).
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-16.
5. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021;397(10269):72-74.
6. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586(7830):589-93.
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-15.
8. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *New Engl J Med* 2021;384(19):1824-35.
9. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(23):2187-201.
10. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99-111.

RASSEGNE E ARTICOLI

11. Dotan A, Shoenfeld Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. *J Autoimmun* 2021;121:102663.
12. Ministero della Salute. Vaccino Janssen (Johnson&Johnson). Piano vaccini anti Covid-19. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto&tab=4> (ultimo accesso: 11.10.2021)
13. Ministero della Salute. Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca). Piano vaccini anti Covid-19. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto&tab=4> (ultimo accesso: 11.10.2021)
14. Andreano A, Murtas R, Tunesi S, Gervasi F, Magnoni P, Russo AG. Development of a multivariable model predicting mortality risk from comorbidities in an Italian cohort of 18,286 confirmed COVID-19 cases aged 40 years or older. *Epidemiol Prev* 2021;45(1-2):100-9.
15. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75(11):2224-30.
16. Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One* 2021;16(10):e0258154.
17. Murtas R, Morici N, Cogliati C et al. Algorithm for Individual Prediction of COVID-19 Hospitalization from Symptoms: Development and Implementation Study. *JMIR Public Health Surveill* 2021. doi:10.2196/29504. Online ahead of print.
18. Russo AG, Decarli A, Valsecchi MG. Strategy to identify priority groups for COVID-19 vaccination: A population based cohort study. *Vaccine* 2021;39(18):2517-25.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 Vaccine Tracker. Disponibile all'indirizzo: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab> (ultimo accesso: 12.10.2021).
20. Polis Lombardia. I dati Covid-19: elaborazioni a cura di Polis-Lombardia. Disponibile all'indirizzo: <https://www.polis.lombardia.it/wps/portal/site/polis/DettaglioRedazionale/pubblicazioni/dati+covid-19/dati-covid> (ultimo accesso: 12.10.2021).
21. Neumann-Böhme S, Varghese NE, Sabat I et al. Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. *Eur J Health Econ* 2020;21(7):977-82.
22. Cascini F, Pantovic A, Al-Ajlouni Y, Failla G, Ricciardi W. Attitudes, acceptance and hesitancy among the general population worldwide to receive the COVID-19 vaccines and their contributing factors: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2021;40:101113.
23. Scoccimarro D, Panichi L, Ragghianti B, Silverii A, Mannucci E, Monami M. Sars-CoV2 vaccine hesitancy in Italy: A survey on subjects with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31(11):3243-46.
24. Pezzotti P, Fabiani M, Filia A et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization and death in Italy (27.12.2020 - 29.08.2021). Combined analysis of data from the National Vaccination Registry and the COVID-19 Integrated Surveillance System. Report n. 4; 30.09.2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/0/report_on_vaccine_effectiveness_Italy+%281+%29.pdf/53d71dc2-c8c5-24c1-3467-705a8587a339?t=1633529045681
25. Consolazione D, Murtas R, Tunesi S, Gervasi F, Benassi D, Russo AG. Assessing the Impact of Individual Characteristics and Neighborhood Socioeconomic Status During the COVID-19 Pandemic in the Provinces of Milan and Lodi. *Int J Health Serv* 2021;51(3):311-24.
26. Sandrini M, Andreano A, Murtas R et al. Assessment of the Overall Mortality during the COVID-19 Outbreak in the Provinces of Milan and Lodi (Lombardy Region, Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6) Suppl 2:244-51.
27. Tunesi S, Murtas R, Riussi A et al. Describing the epidemic trends of COVID-19 in the area covered by Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan. *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6) Suppl 2:95-103.
28. Russo AG, Faccini M, Bergamaschi W, Riussi A. Strategy to reduce adverse health outcomes in subjects highly vulnerable to COVID-19: results from a population-based study in Northern Italy. *BMJ Open* 2021;11(3):e046044.
29. EpiCentro. Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati> (ultimo accesso: 10.06.2020)
30. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality. *Epidemiol Prev* 2010;34(4):167-76.
31. Rosano A, Pacelli B, Zengarini N, Costa G, Cislighi C, Caranci N. Update and review of the 2011 Italian deprivation index calculated at the census section level. *Epidemiol Prev* 2020;44(2-3):162-70.
32. Regione Lombardia. Attivazione della presa in carico dei pazienti cronici e fragili: DGR n. X/6164 del 30.01.17 "Governo della domanda". Determinazioni in Attuazione Dell'art. 9 della Legge n. 23/2015. Disponibile all'indirizzo: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/attuazione-della-riforma-sociosanitaria-lombarda/avvio-presenza-carico-pazienti-cronici-fragili/dgr2017-6164-avvio-presenza-carico-pazienti-cronici-fragili>
33. Regione Lombardia. Avvio del percorso di presa in carico dei pazienti cronici e fragili: DGR n. X/7655 del 28.12.17. Disponibile all'indirizzo: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/attuazione-della-riforma-sociosanitaria-lombarda/dgr2017-7655-avvio-presenza-carico-pazienti-cronici/dgr2017-7655-avvio-presenza-carico-pazienti-cronici>
34. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021;398(10309):1407-16.
35. Haas CB, Nekhyudov L, Lee JM et al. Surveillance for second breast cancer events in women with a personal history of breast cancer using breast MRI: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(2):255-68.
36. Regione Lombardia. Dati Territoriali Vaccinazioni anti Covid-19. Disponibile all'indirizzo: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/vaccinazionecovid/dashboard-vaccini-territorio> (ultimo accesso: 29.10.2021).
37. Bell S, Clarke R, Mounier-Jack S, Walker JL, Paterson P. Parents' and guardians' views on the acceptability of a future COVID-19 vaccine: A multi-methods study in England. *Vaccine* 2020;38(49):7789-98.
38. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med* 2021;27(2):225-28.
39. Robertson E, Reeve KS, Niedzwiedz CL et al. Predictors of COVID-19 vaccine hesitancy in the UK household longitudinal study. *Brain Behav Immun* 2021;94:41-50.
40. Ben J, Cormack D, Harris R, Paradies Y. Racism and health service utilisation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(12):e0189900.
41. Mahmud SM, Xu L, Hall LL et al. Effect of race and ethnicity on influenza vaccine uptake among older US Medicare beneficiaries: a record-linkage cohort study. *The Lancet Healthy Longevity* 2021;2(3):e143-53.
42. Stead M, Jessop C, Angus K et al. National survey of attitudes towards and intentions to vaccinate against COVID-19: implications for communications. *BMJ Open* 2021;11(10):e055085.
43. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* 2021;374:n2244.
44. Quinn SC, Kumar S. Health inequalities and infectious disease epidemics: a challenge for global health security. *Biosecur Bioterror* 2014;12(5):263-73.
45. Beale S, Braithwaite I, Navaratnam AM et al. Deprivation and exposure to public activities during the COVID-19 pandemic in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 2021. doi:10.1136/jech-2021-217076
47. Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J Sport Health Sci* 2017;6(2):179-97.
48. Page P, Hoogenboom B, Voight M. Improving the reporting of therapeutic exercise interventions in rehabilitation research. *Int J Sports Phys Ther* 2017;12(2):297-304.