



Ministero della Salute

Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia (27.12.2020 - 30.05.2021)

Valutazione combinata dei dati dell'anagrafe nazionale vaccini e del sistema di sorveglianza integrata COVID-19

Punti chiave

- Questo è il secondo report di analisi congiunta dei dati dell'anagrafe nazionale vaccini e della sorveglianza integrata COVID-19. Tale attività è stata possibile attraverso il Decreto-legge 14 gennaio 2021 n. 2, che disciplina i sistemi informativi funzionali all'implementazione del piano strategico dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 (comma 7, art 3).
- Il presente report si riferisce a circa 14 milioni di persone vaccinate con almeno una dose, che rappresentano quasi un quarto della popolazione italiana. La valutazione del rischio di COVID-19 arriva ad oltre 130 giorni dalla somministrazione della prima dose.
- Rispetto al precedente report la popolazione in studio si caratterizza per l'aumento di soggetti vaccinati nella classe di età da 40 anni in su. Si riscontra inoltre un aumento delle vaccinazioni con Comirnaty e Vaxzevria e l'inizio delle somministrazioni del vaccino Janssen.
- In questa analisi si conferma come i rischi di infezione da SARS-CoV-2, ricovero, ammissione in terapia intensiva e decesso diminuiscano rapidamente dopo le prime due settimane e fino a circa 35 giorni dopo la somministrazione della prima dose. Dopo i 35 giorni si osserva una stabilizzazione di questa riduzione che è di circa l'80% per il rischio di diagnosi, il 90% per il rischio di ricovero e di ammissione in terapia intensiva e il 95% per il rischio di decesso. Questi effetti sono simili sia negli uomini che nelle donne e in persone in diverse fasce di età. Anche per gli operatori sanitari e per gli ospiti delle RSA si osservano riduzioni di ricovero simili.
- A partire dai 105-112 giorni dalla vaccinazione si osserva una ulteriore riduzione del rischio di diagnosi, con un effetto simile negli uomini, nelle donne e in persone in diverse fasce di età. Al momento non vengono rilevati aumenti nel rischio di diagnosi nei periodi di osservazione più lunghi dopo la vaccinazione, questo suggerisce una protezione protratta nel tempo.

A cura del Gruppo di lavoro ISS e Ministero della Salute "Sorveglianza vaccini COVID-19"

Patrizio Pezzotti, Massimo Fabiani, Alberto Mateo Urdiales, Fortunato (Paolo) D'Ancona, Antonietta Filia, Matteo Spuri, Flavia Riccardo, Antonino Bella (DMI, ISS)

Francesca Menniti Ippolito, Roberto Da Cas, Marco Massari, Stefania Spila Alegiani (CNRVF, ISS)

Maria Puopolo (NEURO, ISS)

Cristina Morciano (CoRi, ISS)

Marco Tallon (DG-INF, ISS)

Serena Battilomo, Valeria Proietti (DG-SISS, Ministero della Salute)

Gruppo di sorveglianza integrata COVID-19 in ISS:

Antonino Bella, Xanthi Andrianou, Alberto Mateo Urdiales, Martina Del Manso, Massimo Fabiani, Matteo Spuri, Stefania Bellino, Stefano Boros, Maria Cristina Rota, Ornella Punzo, Maria Fenicia Vescio, Daniele Petrone, Marco Tallon, Corrado Di Benedetto, Alessandra Ciervo, Paola Stefanelli, Flavia Riccardo, Patrizio Pezzotti

Referenti regionali della sorveglianza integrata COVID-19:

Antonia Petrucci (Abruzzo); Michele La Bianca (Basilicata); Anna Domenica Mignuoli (Calabria); Pietro Buono (Campania); Erika Massimiliani (Emilia-Romagna); Fabio Barbone (Friuli Venezia Giulia); Francesco Vairo (Lazio); Camilla Sticchi (Liguria); Danilo Cereda (Lombardia); Lucia Di Furia (Marche); Francesco Sforza (Molise); Annamaria Bassot (P.A. Bolzano); Pier Paolo Benetollo (P.A. Trento); Chiara Pasqualini (Piemonte); Lucia Bisceglia (Puglia); Maria Antonietta Palmas (Sardegna); Salvatore Scondotto (Sicilia); Emanuela Balocchini (Toscana); Anna Tosti (Umbria); Mauro Ruffier (Valle D'Aosta); Filippo Da Re (Veneto)

Referenti regionali della Anagrafe Nazionale Vaccini (flusso AVN vaccinazioni anti-COVID-19):

Camillo Odio (Abruzzo); Michele Recine (Basilicata); Innocenza Ruberto (Calabria); Salvatore Ascione e Massimo Bisogno (Campania); Gandolfo Miserendino, Massimiliano Navacchia (Emilia-Romagna); Beatrice Del Frate, Emanuela Cau (Friuli Venezia Giulia); Diego Baiocchi, Danilo Fusco (Lazio); Domenico Gallo (Liguria); Maria Rosa Marchetti (Lombardia); Liana Spazzafumo (Marche); Raffaele Malatesta (Molise); Antonio Fanolla (P.A. Bolzano); Diego Conforti, Carlo Trentini (P.A. Trento); Antonino Ruggeri (Piemonte); Concetta Ladalardo, Nehludoff Albano (Puglia); Marco Corona, Paolo Lombardi (Sardegna); Massimo Iacono (Sicilia); Paolo Bruno Angori, Andrea Belardinelli (Toscana); Milena Solfiti (Umbria); Stefano Fioraso (Valle D'Aosta); Chiara Poma, Nadia Raccanello (Veneto)

Introduzione

La campagna vaccinale contro il COVID-19 è stata avviata in Italia il 27 dicembre 2020. Ad oggi, sono quattro i vaccini autorizzati dall’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): Comirnaty (Pfizer-BioNtech), COVID-19 Vaccine Moderna (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) e COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson&Johnson). Tutti questi vaccini, tranne COVID-19 Vaccine Janssen, prevedono un ciclo vaccinale di due dosi a diversi intervalli di tempo. Nella **Tabella 1** sono mostrate le date di autorizzazione e di prima somministrazione dei vaccini.

Tabella 1. Data di autorizzazione e di prima di somministrazione per vaccino in Italia

| Vaccino | Data di autorizzazione | Prima somministrazione |
|--|------------------------|------------------------|
| Comirnaty (Pfizer-BioNtech) | 22/12/2020 | 27/12/2020 |
| COVID-19 Vaccine Moderna (Moderna) | 07/01/2021 | 14/01/2021 |
| Vaxzevria (AstraZeneca) | 29/01/2021 | 01/02/2021 |
| COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson&Johnson) | 11/03/2021 | 22/04/2021 |

Le prove sull’efficacia e la sicurezza dei vaccini autorizzati dall’EMA e dall’AIFA derivano da studi clinici controllati. Va comunque tenuto presente che le conoscenze disponibili sul profilo beneficio-rischio dei vaccini non potranno che accumularsi gradualmente con il proseguire delle campagne vaccinali attualmente in corso nei vari paesi. Sono dunque necessari studi per verificare l’efficacia dei vaccini nella pratica clinica (*effectiveness*) cioè in condizioni reali (*Real World*) e approfondire le conoscenze su gruppi di popolazioni ed esiti rilevanti non considerati negli studi pre-registrativi. È inoltre importante valutare l’impatto della campagna vaccinale sull’andamento epidemiologico della pandemia di COVID-19 a livello nazionale.

Di recente sono stati pubblicati studi osservazionali che hanno valutato l’efficacia nella pratica dei vaccini anti COVID 19 in UK (1,2,3), in Israele (4), e in Italia (5). Studi condotti in UK (2) e in Israele (4) mostrano che alla somministrazione del vaccino Comirnaty (2,4) si associa una riduzione sostanziale del rischio di infezione asintomatica e sintomatica a 7 giorni dal completamento dell’intero ciclo vaccinale. Le stime riportate della prevenzione dell’infezione si attestano attorno a valori dell’85% per lo studio britannico (2) e 92% (asintomatici) e 94% (sintomatici) per lo studio israeliano (4). Gli stessi studi indicano inoltre un’efficacia preventiva a partire dalla terza settimana successiva alla somministrazione della prima dose. Sul vaccino Comirnaty è stato anche pubblicato recentemente uno studio di coorte condotto in Italia (5) in una popolazione di operatori sanitari della provincia di Treviso i cui risultati sono in linea con i dati riportati in Israele e UK.

Il vaccino Vaxzevria è stato valutato in uno studio caso-controllo condotto in UK che ha stimato in una popolazione di soggetti anziani (≥ 70 anni) un’efficacia del 60% a partire dai 28 giorni successivi alla vaccinazione (1).

Per quanto riguarda gli effetti della vaccinazione su rischio di ospedalizzazione, gli studi disponibili evidenziano un rischio minore di ospedalizzazione nei vaccinati con Comirnaty (1,3,4) e Vaxzevria (1,3) rispetto ai non vaccinati e un rischio minore di mortalità associato alla somministrazione del vaccino Comirnaty (1,4).

Obiettivo principale di questo rapporto è quello di valutare l’impatto nazionale della vaccinazione anti COVID-19 su infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso.

I dati presentati sono ricavati da una analisi congiunta dell'anagrafe nazionale vaccini, contenente le informazioni relative alle vaccinazioni anti COVID-19¹ eseguite e dei casi di infezione da SARS-CoV-2 notificati alla sorveglianza nazionale integrata COVID-19². Tale attività è stata possibile attraverso il Decreto legge 14 gennaio 2021 n. 2, che disciplina i sistemi informativi funzionali all'implementazione del Piano strategico nazionale dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2³, e che, al comma 7 dell'art. 3 recita: *"Per consentire lo svolgimento di attività di sorveglianza immunologica e farmaco-epidemiologia, il Ministero della salute trasmette all'Istituto superiore di sanità i dati individuali relativi ai soggetti cui è somministrata la vaccinazione anti SARS-CoV-2 contenuti nell'Anagrafe Nazionale Vaccini"*.

¹<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=5067&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

²<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza>

³<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>

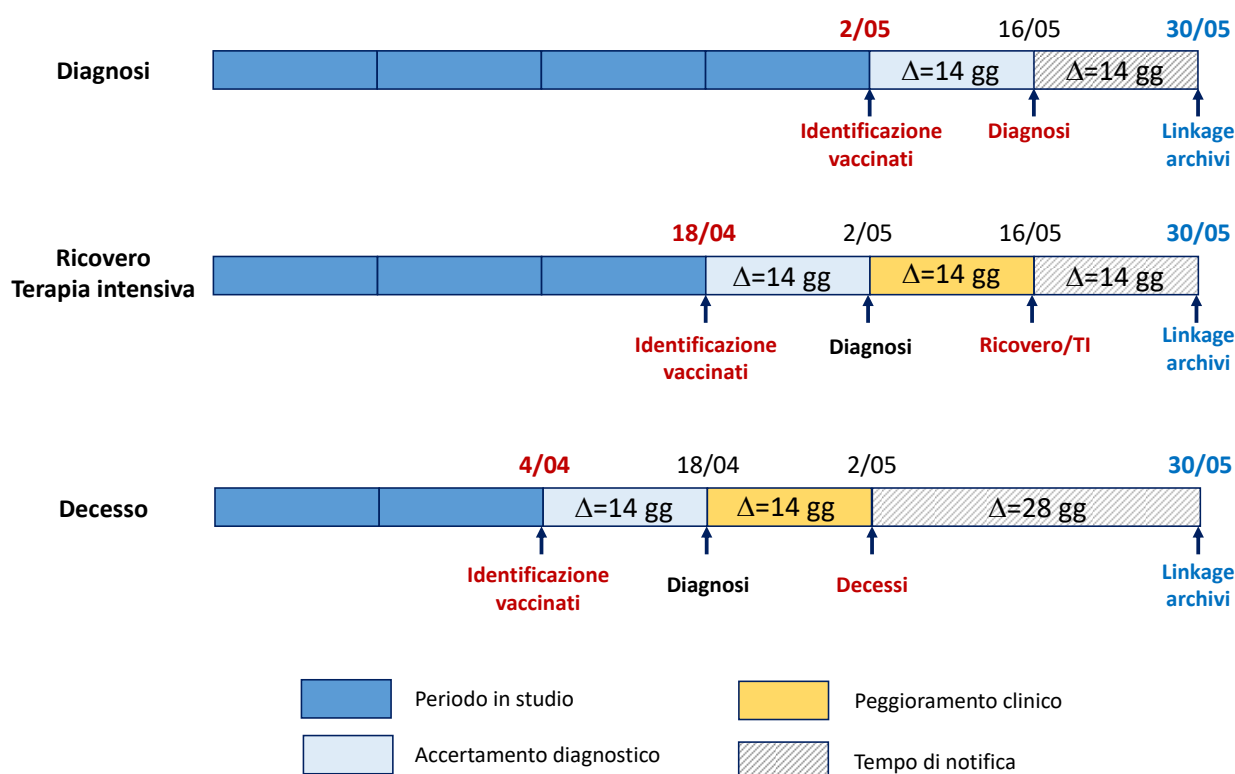
Nota metodologica

Le analisi di seguito riportate riguardano le persone a cui è stata somministrata almeno una dose di un qualunque vaccino anti COVID-19, approvato e distribuito nel territorio nazionale a partire dal 27 dicembre 2020. Le informazioni relative alla diagnosi di COVID-19 sono state ottenute tramite *record linkage* tra l'anagrafe nazionale vaccini del Ministero della Salute (aggiornata al 30.05.2021) e il sistema di sorveglianza integrata COVID-19 coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (aggiornato al 30.05.2021).

L'analisi ha valutato il tasso di incidenza di diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, di successivo ricovero, di ammissione in terapia intensiva e di decesso dopo la somministrazione della prima dose.

Sono stati esclusi tutti i soggetti che avevano una diagnosi di infezione SARS-CoV-2 con data precedente a quella della prima vaccinazione. Inoltre, da tutte le analisi sono state escluse le persone vaccinate che non avevano un tempo di osservazione (follow-up) congruo per poter avere sviluppato gli eventi in studio ed essere stati notificati al sistema di sorveglianza. Nella **Figura 1** sono presentati i dettagli sulla definizione dei tempi di selezione delle popolazioni in studio.

Figura 1. Definizione dei tempi di selezione delle popolazioni in studio per la valutazione di ciascun evento considerato

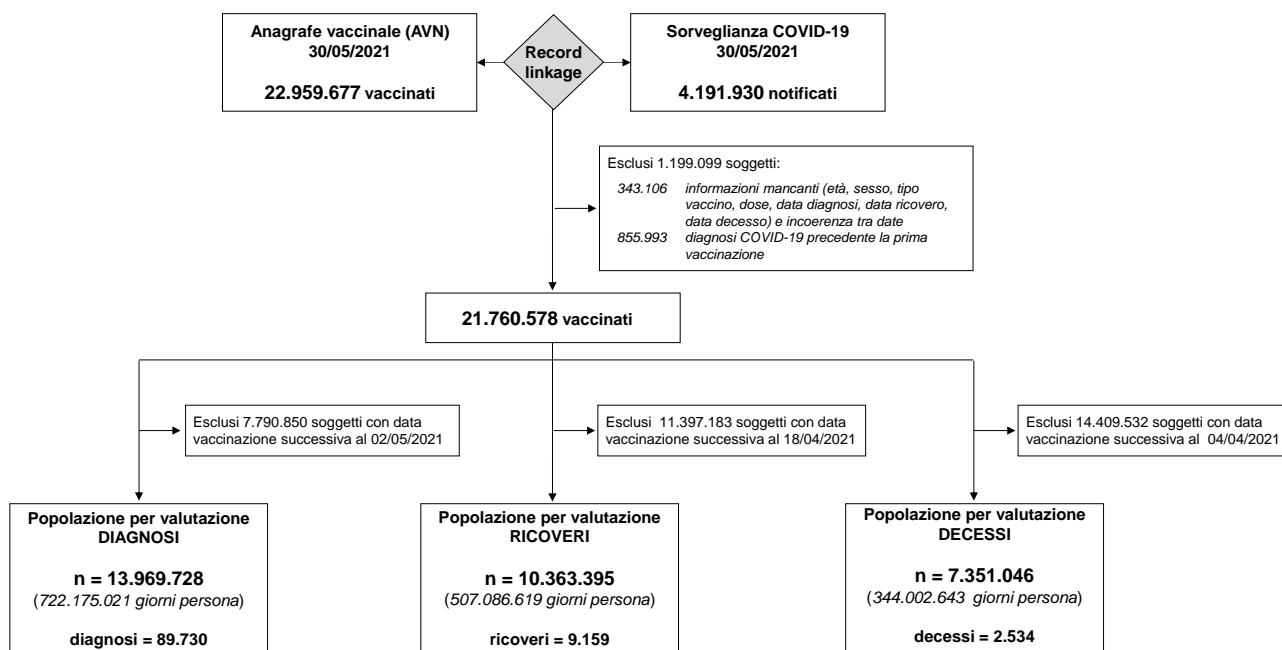


In particolare, la stima dell'incidenza di diagnosi è stata calcolata sulle persone che avevano ricevuto la prima dose del vaccino alla data del 2 maggio 2021 e una diagnosi entro il 16 maggio 2021, per tener conto sia di un tempo di osservazione di almeno 14 giorni dalla somministrazione del vaccino, sia del tempo di accertamento diagnostico (incluso il tempo di incubazione della malattia), e di notifica dopo la diagnosi (altri 14 giorni dopo il 16 maggio 2021). La stima dell'incidenza di ricovero è stata calcolata sulle persone che avevano ricevuto la prima dose del vaccino alla data del 18 aprile 2021, per tener conto oltre che del tempo di osservazione minimo di accertamento diagnostico e del tempo di notifica, anche di ulteriori 14 giorni per un possibile peggioramento clinico fino al ricovero. Per quanto riguarda la stima dell'incidenza di decesso è stata calcolata sulle persone che avevano ricevuto la prima dose del vaccino alla data del 4 aprile

2021, per tener conto del tempo di accertamento diagnostico, di peggioramento clinico e di notifica del decesso.

Dettagli sui criteri di inclusione ed esclusione sono descritti in **Figura 2**.

Figura 2. Flow chart di selezione dei casi in anagrafe nazionale vaccini e nella sorveglianza COVID-19 per la valutazione degli eventi in studio



Le incidenze di diagnosi, ricovero e di decesso sono state calcolate come rapporto tra il numero di eventi in studio e il totale del tempo di osservazione (in giorni) delle persone vaccinate nelle diverse finestre temporali. Per coloro che hanno sviluppato gli eventi in studio, il tempo di osservazione si interrompe alla data di insorgenza dell'evento.

I tassi di incidenza sono stati calcolati per intervalli di 7 giorni (ad eccezione del primo intervallo di 14 giorni) dopo la somministrazione della prima dose. Il tasso di incidenza nei primi 14 giorni dopo la somministrazione della prima dose è stato considerato come valore di riferimento paragonabile all'incidenza nei non vaccinati, come riportato in alcuni studi (4), assumendo che la protezione indotta dal vaccino sia sostanzialmente trascurabile in tale periodo. I tassi di incidenza sono stati inoltre stratificati per periodi di calendario di 15 giorni dalla somministrazione della prima dose, per fascia di età, per categoria prioritaria per la vaccinazione, genere e area geografica.

Sono state infine condotte analisi multivariate per valutare la riduzione del rischio di diagnosi, di ricovero e di decesso, a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose di vaccino, rispetto all'intervallo 0-14 giorni dopo somministrazione della prima dose, assunto come periodo di riferimento. Al fine di considerare esclusivamente gli esiti associati al COVID-19, è stato adottato un approccio conservativo, considerando esclusivamente i ricoveri e i decessi avvenuti entro 30 giorni dalla diagnosi, pari rispettivamente al 99% e 94% di quelli registrati nel sistema di sorveglianza integrata (6).

Le analisi multivariate sono state effettuate attraverso modelli di Poisson, con stimatore robusto della varianza, includendo genere, classe di età (<40 anni, 40-59 anni, 60-79 anni e ≥80 anni), regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione (operatori sanitari, personale scolastico, ospiti RSA, individui affetti da patologie e altre categorie prioritarie). L'analisi è stata inoltre aggiustata per settimana di

somministrazione della prima dose di vaccino per tener conto del fatto che, verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di rischio (es: gli operatori sanitari che svolgono la loro attività lavorativa in terapia intensiva sono stati probabilmente vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). Infine, l'analisi è stata aggiustata anche per incidenza settimanale nella popolazione regionale, per tener conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità e negli specifici contesti considerati.

Per ciascun evento considerato (diagnosi, ricovero, decesso), l'impatto della vaccinazione a settimane diverse dalla somministrazione della prima dose è stato misurato come rischio relativo rispetto al valore di incidenza nelle prime due settimane dalla vaccinazione con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Utilizzando la stessa metodologia, è stata anche calcolata la riduzione del rischio di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose di vaccino specifica per alcune categorie prioritarie (operatori sanitari e ospiti RSA), genere e classe di età.

In questo rapporto non vengono presentati risultati per brand (nome commerciale) e/o tipo di vaccino (mRNA, vettore virale) poiché i vaccini sono stati introdotti in fasi successive e somministrati a popolazioni con diverso profilo di rischio. È necessario attendere un tempo di follow-up più lungo per poter ottenere risultati più solidi e confrontabili.

Risultati

Al **30 maggio 2021** nell'anagrafe nazionale vaccini risultavano registrate 22.959.677 persone (34.112.000 dosi); di queste 343.106 (1,5%) sono state escluse dalla presente analisi per mancanza di informazioni su età, genere e dose e/o per incoerenza tra le date di somministrazione dei vaccini (ad esempio data prima dose successiva a data seconda dose). Dopo il *record linkage* con la sorveglianza integrata COVID-19, sono state escluse 855.993 (3,7%) persone con una diagnosi di COVID-19 precedente alla prima vaccinazione. Le rimanenti 21.760.258 persone vaccinate hanno ricevuto almeno una dose del vaccino Comirnaty (N= 13.403.026, 62%), del vaccino Moderna (N=1.976.262, 9%), del vaccino Vaxzevria (N= 5.837.420, 27%), e l'unica dose del vaccino Janssen (N= 543.870, 2%) (**Figure 3, 4**).

Considerando le 13.969.728 persone vaccinate prima del 2 maggio 2021 (incluse nella valutazione dell'impatto della vaccinazione, di seguito "popolazione in studio"), il 61% ha ricevuto almeno una dose del vaccino Comirnaty (N=8.534.675), il 31% almeno una dose del vaccino Vaxzevria (N= 4.295.743), l'8% almeno una dose del vaccino Moderna (N= 1.051.190) e meno dell'1% ha completato il ciclo vaccinale con il vaccino Janssen (N= 88.120) (**Figura 3**). Il 95% ha completato il ciclo vaccinale con Comirnaty, il 92% con Moderna e il 21% con Vaxzevria (**Figura 4**).

Figura 3. Distribuzione dei vaccinati per vaccino, nella popolazione complessiva e nella popolazione in studio

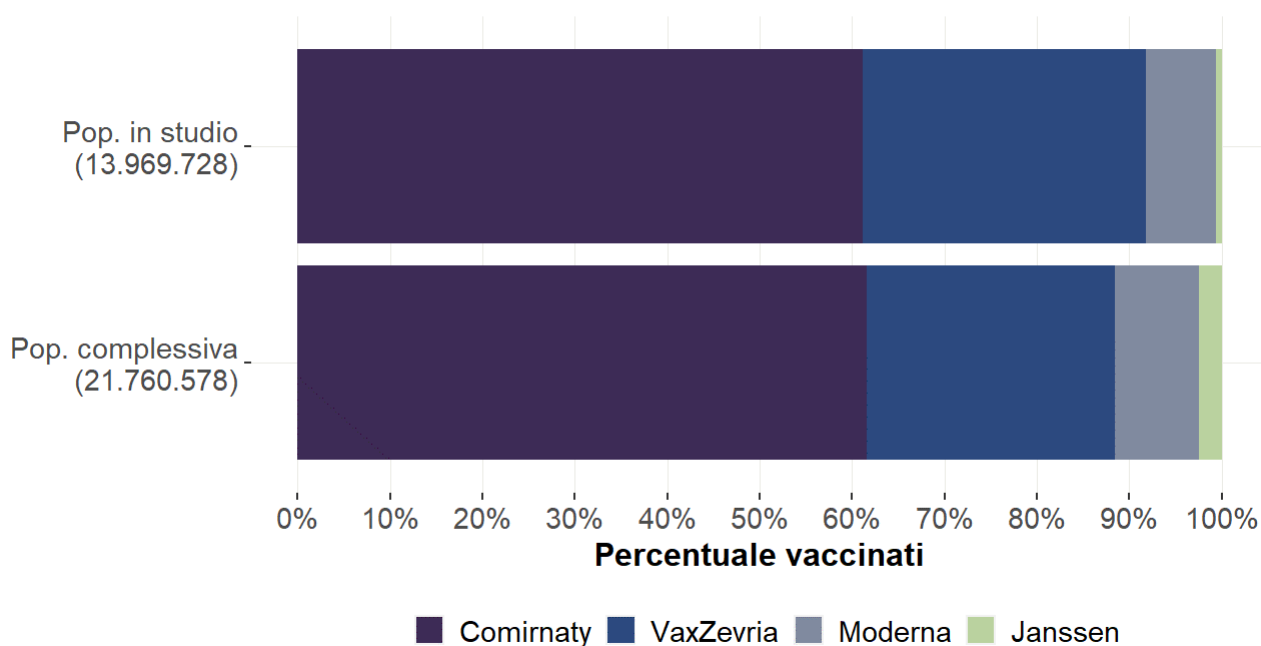
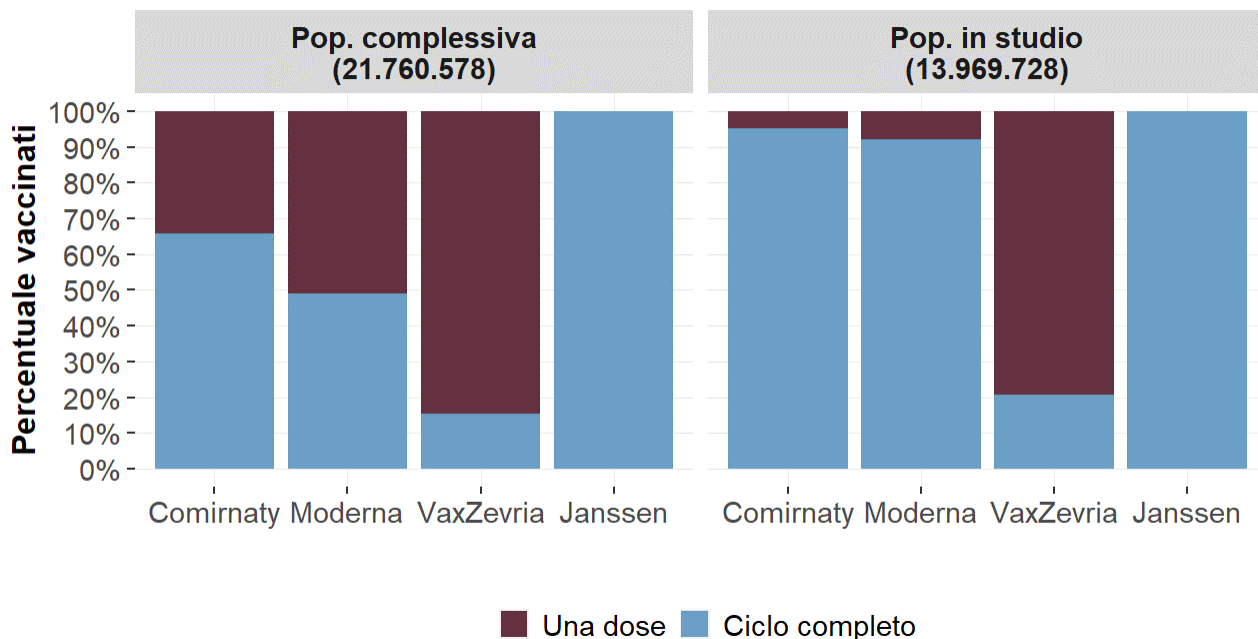
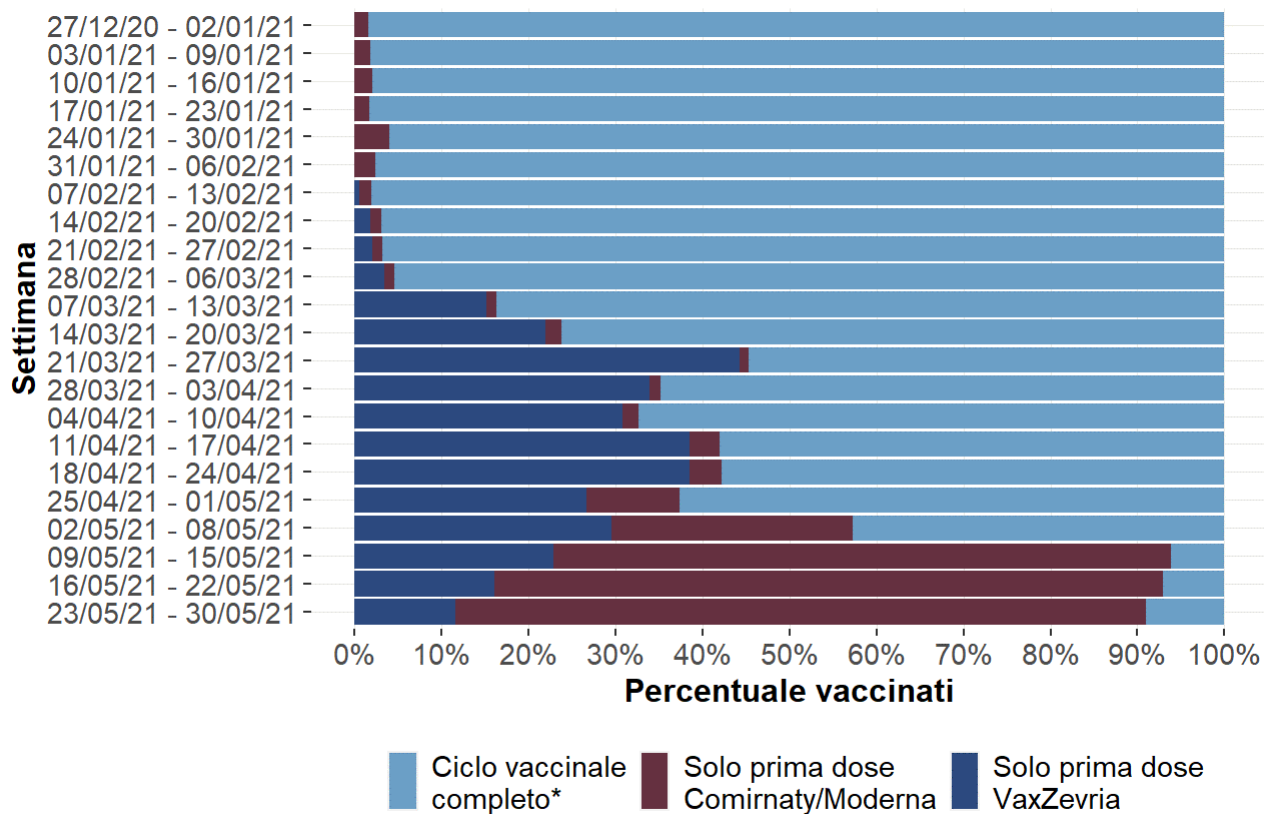


Figura 4. Distribuzione dei vaccini per dose



La proporzione delle persone che hanno completato il ciclo vaccinale è più elevata tra coloro che hanno ricevuto la prima dose tra gennaio e febbraio. La variabilità osservata per settimana può essere spiegata dalla disponibilità dei diversi vaccini (Figura 5).

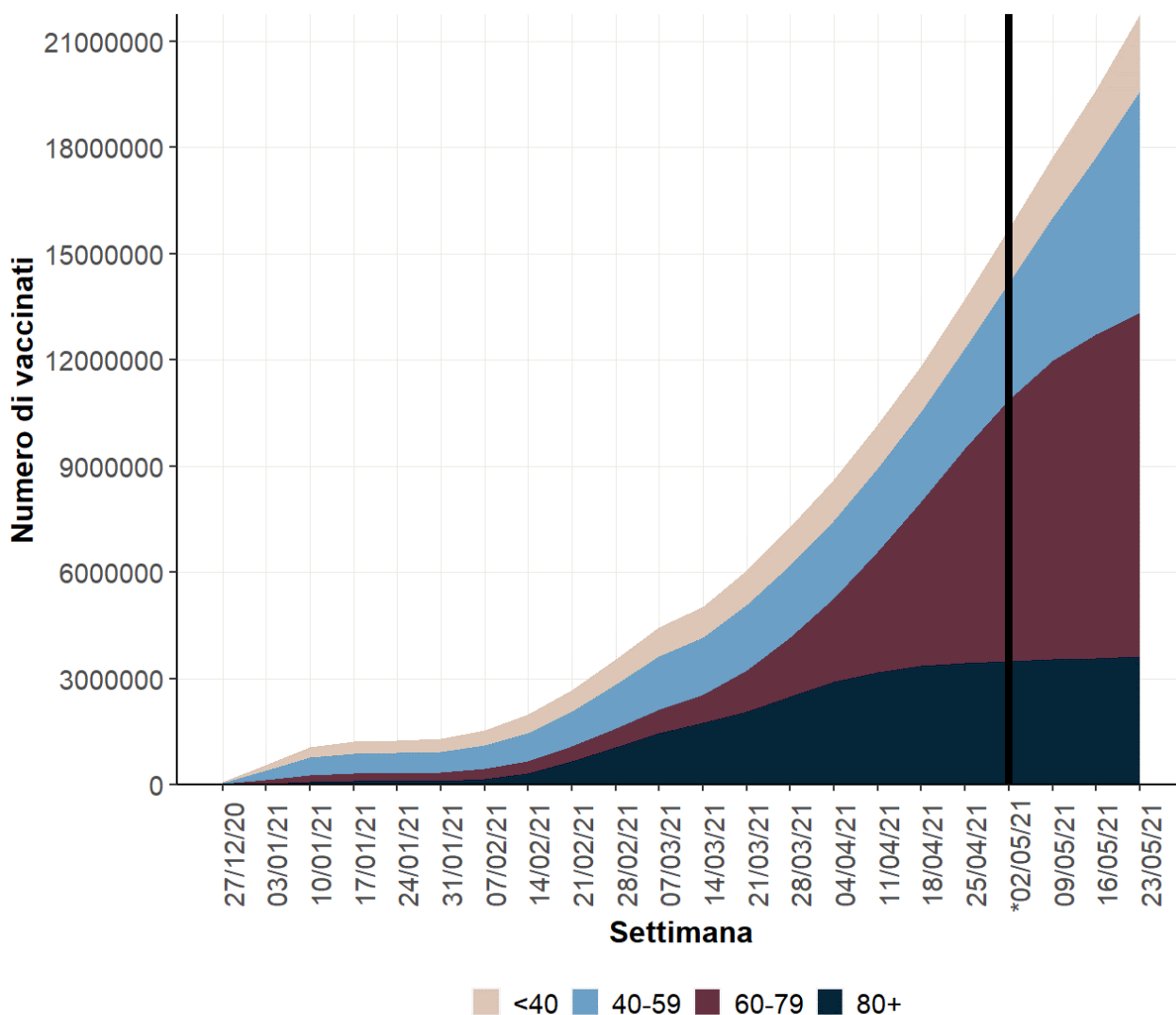
Figura 5. Andamento settimanale dei vaccini per data di prima dose (popolazione complessiva N=21.760.578)



*due dosi Comirnaty/Moderna/VaxZevria, una dose Janssen

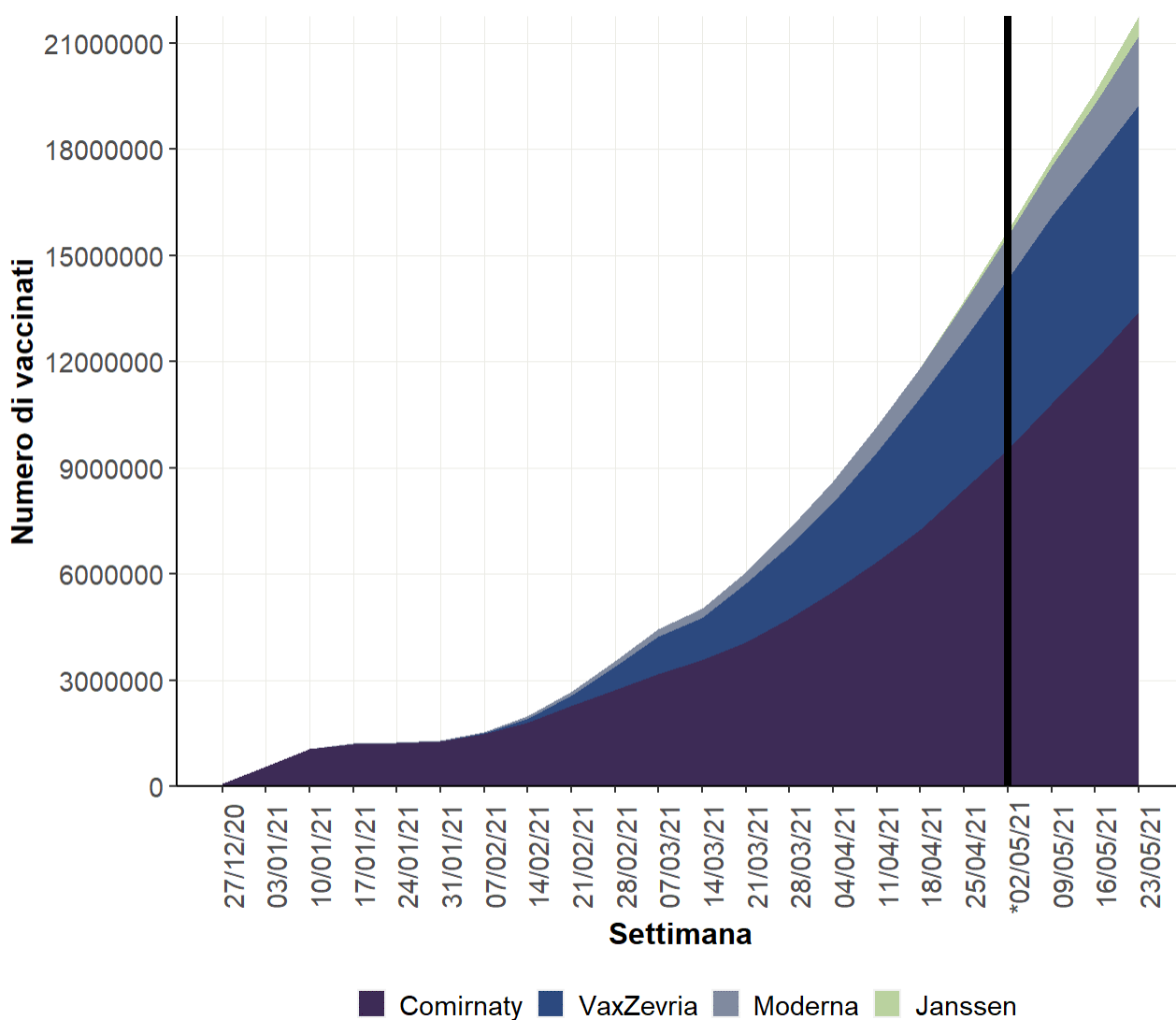
La composizione per età dei vaccinati varia nel corso delle settimane in relazione alle modifiche del Piano strategico nazionale dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2. Come atteso sono in aumento i vaccinati nella classe di età da 40 anni in su mentre rimane invariato il numero degli over 80. Nelle ultime due settimane si rileva un incremento di vaccinati con età inferiore ai 40 anni (**Figura 6**).

Figura 6. Numero cumulativo di vaccinati per settimana di vaccinazione e classi di età (popolazione complessiva N=21.760.578)



*ultima data di vaccinazione inclusa nella valutazione dell'impatto di vaccinazione

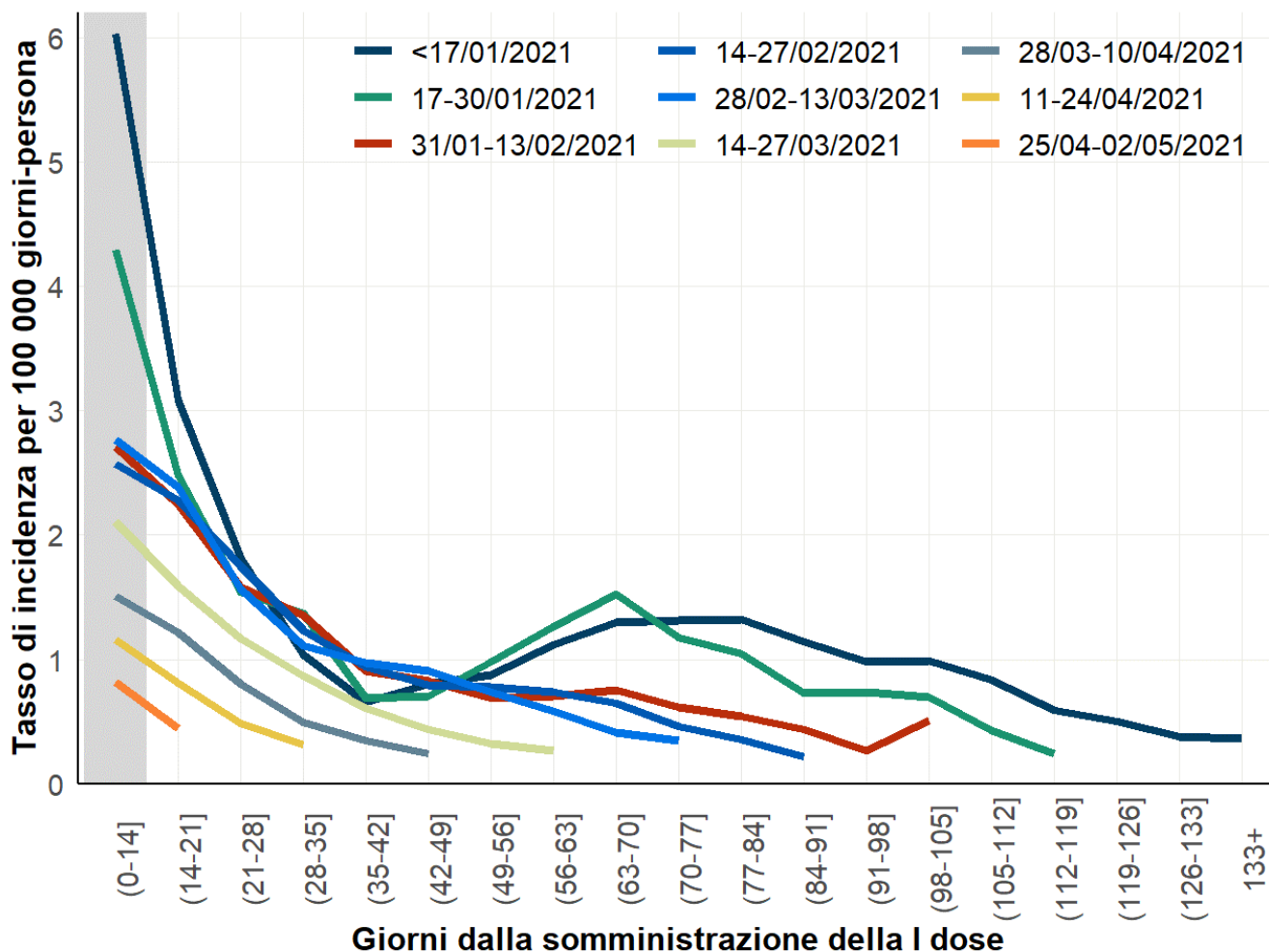
Per quanto riguarda il tipo di vaccini somministrati, si osserva nell'ultimo periodo un aumento delle vaccinazioni con Comirnaty e Vaxzevria e l'inizio delle somministrazioni del vaccino Janssen (**Figura 7**).

Figura 7. Numero di vaccinati per settimana di vaccinazione e brand (popolazione N=21.760.578)

*ultima data di vaccinazione inclusa nella valutazione dell'impatto di vaccinazione

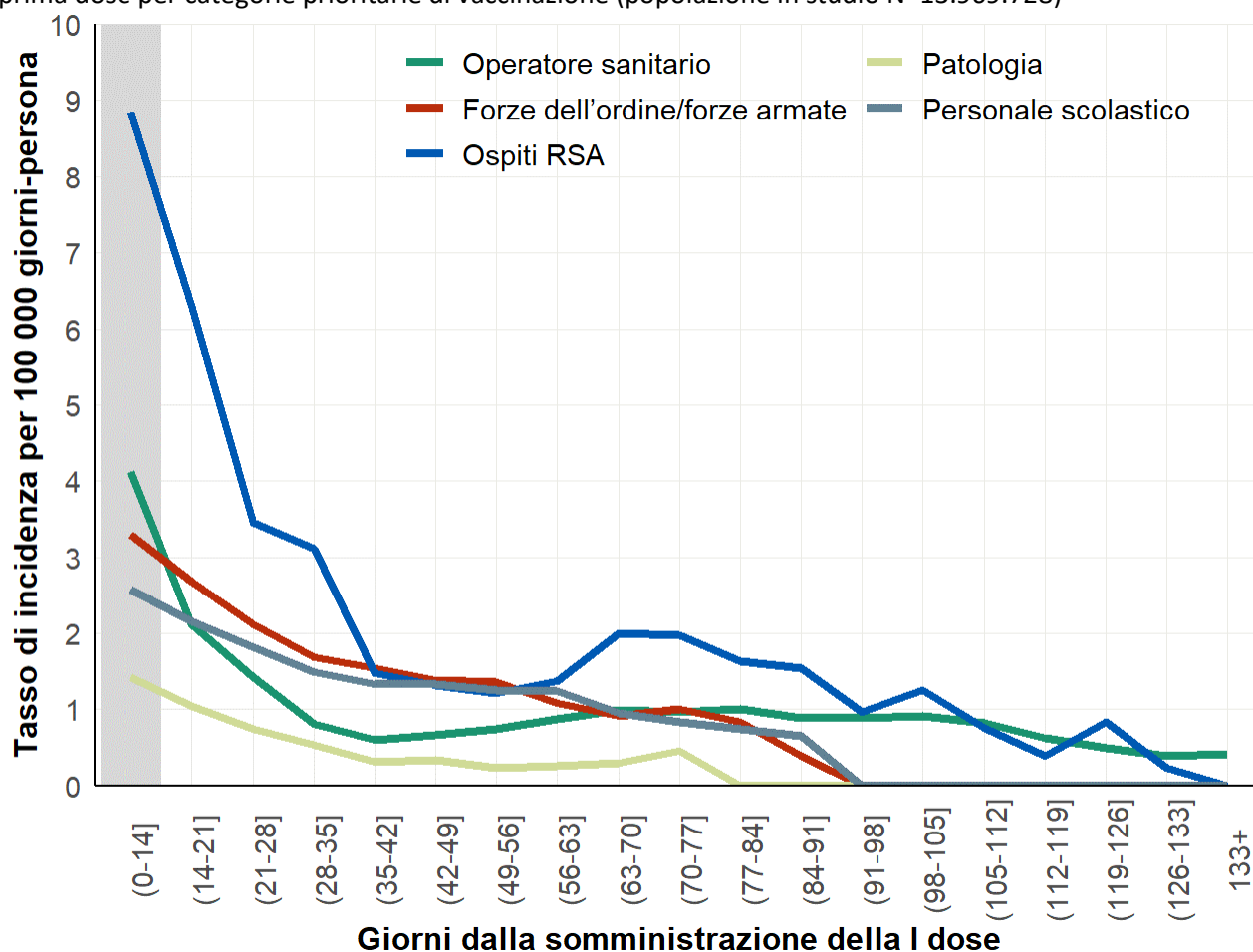
Nella valutazione dei tassi di incidenza di diagnosi per periodo di calendario bisogna tener conto della diversa circolazione del virus nella popolazione e della composizione della popolazione vaccinata determinata dalle categorie prioritarie e per classe di età definite nel Piano vaccini. In tutti i periodi considerati (fino al 2 maggio 2021) si osserva una rapida riduzione dell'incidenza di diagnosi a partire dai 14 giorni successivi alla somministrazione della prima dose (**Figura 8**). Si osserva altresì che il tasso di incidenza nel periodo di riferimento (entro 14 giorni dalla somministrazione della prima dose) è diminuito con il progredire dei periodi di vaccinazione riflettendo, almeno in parte, il passaggio da categorie di popolazione più esposte (es: operatori sanitari e ospiti RSA) a categorie meno esposte.

Figura 8. Tassi di incidenza di diagnosi (per 10.000 giorni persona) a partire dalla somministrazione della prima dose per periodo di vaccinazione (popolazione in studio N=13.969.728)



La **Figura 9** mostra un grafico analogo alla **Figura 8** ma stratificato per categorie prioritarie di vaccinazione. Si osserva che ospiti delle RSA e operatori sanitari sono i gruppi che partono da incidenze più elevate. In tutte le categorie si osserva comunque una riduzione dell'incidenza all'aumentare dell'intervallo di tempo dalla somministrazione della prima dose.

Figura 9. Tassi di incidenza di diagnosi (per 10.000 giorni persona) a partire dalla somministrazione della prima dose per categorie prioritarie di vaccinazione (popolazione in studio N=13.969.728)



L'incidenza di diagnosi di COVID-19 nelle due settimane successive alla prima dose di qualsiasi vaccino è stata di 2,04 per 10.000 giorni persona, che si riduce a 0,95 nel periodo superiore a 15 giorni dalla prima dose. Tale riduzione si osserva anche stratificando per età, genere, area geografica, categorie prioritarie di vaccinazione e periodo di calendario (**Tabella 2**). La riduzione risulta ancora più evidente se si considera la gravità nei 30 giorni successivi alla diagnosi. Infatti, l'incidenza di ricovero passa da 0,39 a 0,10 per 10.000 giorni persona, quella dei decessi da 0,15 a 0,04 per 10.000 giorni persona (**Tabella 3**). L'età mediana delle persone vaccinate con una diagnosi è di 60 anni (range interquartile, IQR 45-80), con un ricovero successivo alla diagnosi è di 82 anni (IQR 75-87) e delle persone decedute è di 86 anni (IQR 82-91).

Tabella 2. Incidenza di diagnosi di COVID-19 in persone vaccinate prima del 2 maggio 2021

| | Totale vaccinati | Giorni dalla somministrazione della prima dose: 0-14 | | | Giorni dalla somministrazione della prima dose: 15+ | | |
|--|-------------------|--|------------------------|------------------------------------|---|------------------------|------------------------------------|
| | | Diagnosi | Tempo persona (giorni) | Incidenza x 10.000 giorni persona* | Diagnosi | Tempo persona (giorni) | Incidenza x 10.000 giorni persona* |
| Totale | 13.969.728 | 39.864 | 195.324.452 | 2,04 | 49.866 | 526.850.569 | 0,95 |
| Classe di età (anni) | | | | | | | |
| <40 | 1.422.243 | 6.251 | 19.869.345 | 3,15 | 9.027 | 82.961.901 | 1,09 |
| 40-59 | 2.882.874 | 11.723 | 40.284.402 | 2,91 | 17.494 | 151.340.897 | 1,16 |
| 60-79 | 6.212.559 | 11.192 | 86.906.425 | 1,29 | 9.869 | 141.882.427 | 0,70 |
| ≥80 | 3.452.052 | 10.698 | 48.264.280 | 2,22 | 13.476 | 150.665.344 | 0,89 |
| Genere | | | | | | | |
| Uomini | 6.110.432 | 16.947 | 85.438.592 | 1,98 | 19.249 | 218.109.565 | 0,88 |
| Donne | 7.859.296 | 22.917 | 109.885.859 | 2,09 | 30.617 | 308.741.004 | 0,99 |
| Area geografica | | | | | | | |
| Nord | 7.534.728 | 23.969 | 105.330.906 | 2,28 | 27.437 | 284.303.174 | 0,97 |
| Centro | 1.942.597 | 5.061 | 27.165.332 | 1,86 | 7.121 | 76.118.059 | 0,94 |
| Sud e isole | 4.492.403 | 10.834 | 62.828.214 | 1,72 | 15.308 | 166.429.336 | 0,92 |
| Categorie prioritarie di vaccinazione** | | | | | | | |
| Soggetto vulnerabile per patologia | 2.157.517 | 4.281 | 30.178.174 | 1,42 | 2.760 | 38.991.735 | 0,71 |
| Operatore sanitario | 1.541.260 | 8.880 | 21.516.023 | 4,13 | 12.908 | 135.077.465 | 0,96 |
| Personale scolastico | 1.079.750 | 3.881 | 15.093.209 | 2,57 | 7.752 | 52.737.895 | 1,47 |
| Forze dell'ordine/forze armate | 296.785 | 1.369 | 4.146.757 | 3,30 | 2.429 | 15.098.100 | 1,61 |
| Ospiti RSA | 271.417 | 3.345 | 3.779.727 | 8,85 | 4.497 | 21.101.385 | 2,13 |
| Periodo di calendario (prima dose) | | | | | | | |
| ≤16/01 | 1.065.273 | 8.955 | 14.853.340 | 6,03 | 13.486 | 118.368.382 | 1,14 |
| 17/01-30/01 | 170.552 | 1.022 | 2.380.630 | 4,29 | 1.827 | 17.121.469 | 1,07 |
| 31/01-13/02 | 313.782 | 1.187 | 4.385.872 | 2,71 | 2.364 | 25.374.034 | 0,93 |
| 14/02-27/02 | 1.122.930 | 4.032 | 15.697.385 | 2,57 | 7.733 | 77.201.402 | 1,00 |
| 28/02-13/03 | 1.772.284 | 6.844 | 24.770.420 | 2,76 | 10.671 | 98.720.696 | 1,08 |
| 14/03-27/03 | 1.622.778 | 4.782 | 22.688.907 | 2,11 | 5.590 | 66.575.605 | 0,84 |
| 28/03-10/04 | 2.553.429 | 5.388 | 35.714.591 | 1,51 | 5.044 | 71.101.491 | 0,71 |
| 11/04-24/04 | 3.202.138 | 5.207 | 44.797.297 | 1,16 | 2.829 | 45.194.378 | 0,63 |
| 25/04-02/05 | 2.146.562 | 2.447 | 30.036.010 | 0,81 | 322 | 7.193.112 | 0,45 |

*numero diagnosi/tempo persona; **tale categoria riferisce solo ad una parte dei vaccinati

Tabella 3. Incidenza di ricoveri in persone vaccinate prima del 18 aprile 2021 e di decessi in persone vaccinate prima del 4 aprile 2021

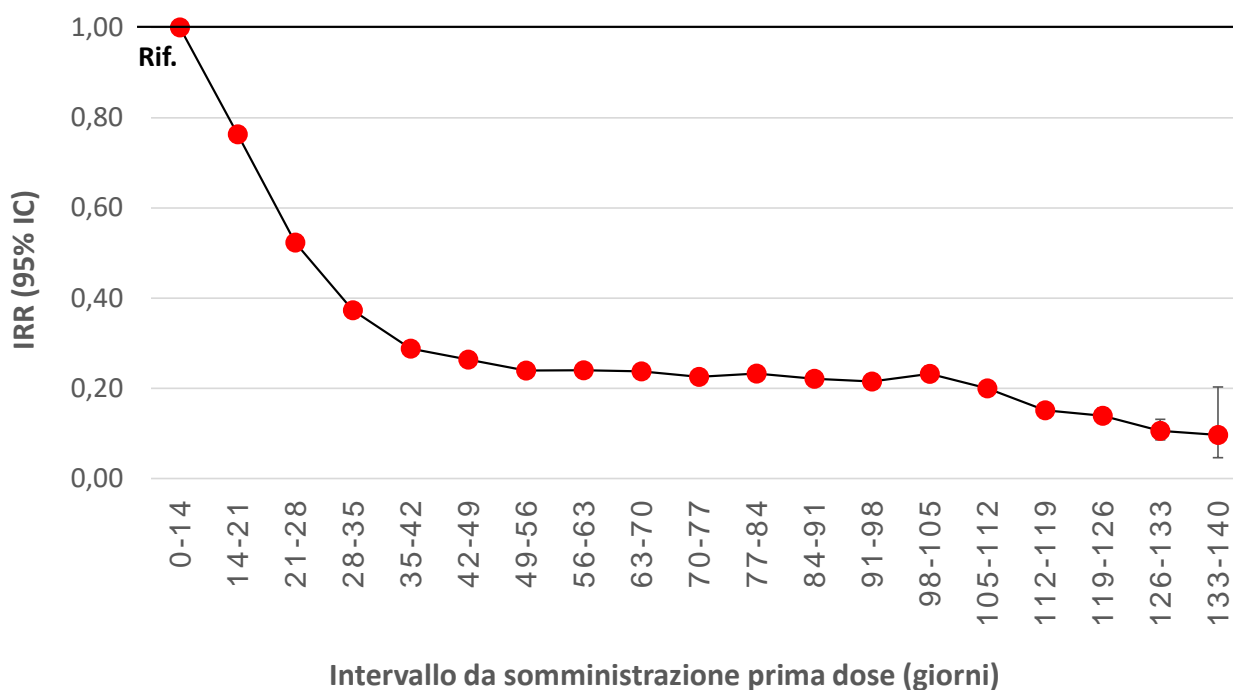
| | Totale vaccinati | Giorni dalla somministrazione della prima dose: 0-14 | | | Giorni dalla somministrazione della prima dose: 15+ | | |
|-------------------|------------------|--|------------------------|------------------------------------|---|------------------------|------------------------------------|
| | | Eventi | Tempo persona (giorni) | Incidenza x 10.000 giorni persona* | Eventi | Tempo persona (giorni) | Incidenza x 10.000 giorni persona* |
| Ricoveri** | 10.363.395 | 5.599 | 145.049.820 | 0,39 | 3.560 | 362.036.799 | 0,10 |
| Decessi** | 7.351.046 | 1.560 | 102.904.366 | 0,15 | 974 | 241.098.277 | 0,04 |

*numero diagnosi/tempo persona; **entro 30 giorni dalla diagnosi

Nelle **Figure 10-16** sono presentati i risultati delle analisi multivariate condotte utilizzando il modello di Poisson per stimare il rischio relativo “aggiustato” di diagnosi, ricovero, decesso e ammissione in terapia intensiva, a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose di vaccino, rispetto all’intervallo 0-14 giorni dopo somministrazione della prima dose, assunto come periodo di riferimento. Nei modelli, sono state incluse le seguenti variabili: genere, classe di età, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione (operatori sanitari, personale scolastico, ospiti RSA, individui affetti da patologie e altre categorie prioritarie), brand (Comirnaty, Moderna e Vaxzevria), settimana di vaccinazione e incidenza settimanale nella popolazione regionale.

La **Figura 10** mostra le stime del rischio relativo di avere una diagnosi di COVID-19 nelle settimane successive alla somministrazione della prima dose. Si osserva che, dal periodo 14-21 giorni dopo la somministrazione della prima dose, c’è una progressiva riduzione del rapporto tra le incidenze che raggiunge un plateau di circa 0,20 a 49-56 giorni dalla somministrazione della prima dose per poi ridursi ulteriormente a partire dai 105-112 giorni dalla vaccinazione.

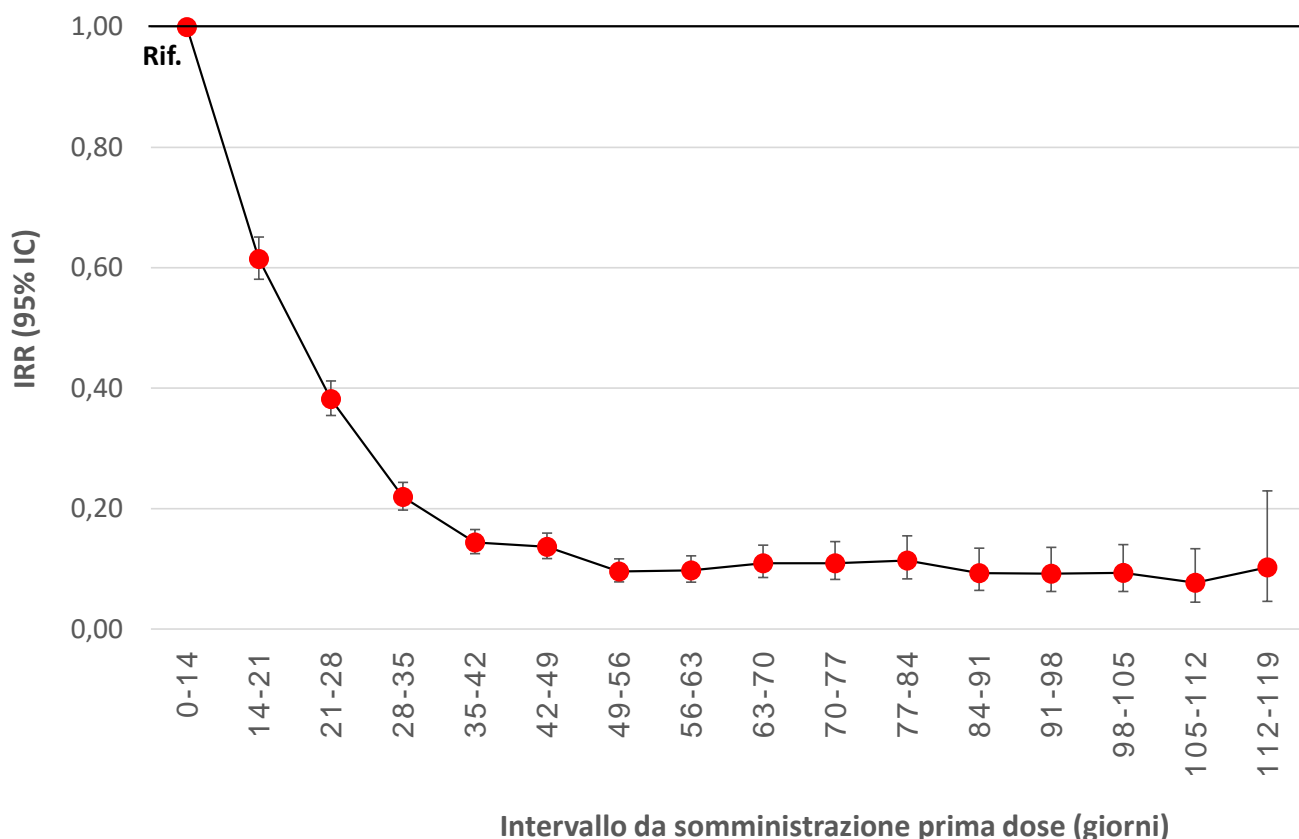
Figura 10. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose)



Nota: Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L’aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all’interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L’aggiustamento dell’incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità e negli specifici contesti considerati.

La **Figura 11** mostra, in maniera analoga alla **Figura 10**, il rischio relativo di essere diagnosticati e poi ricoverati nelle settimane successive alla somministrazione della prima dose. L'andamento osservato raggiunge un plateau del rapporto tra le incidenze di circa 0,10 a 49-56 giorni dalla somministrazione della prima dose.

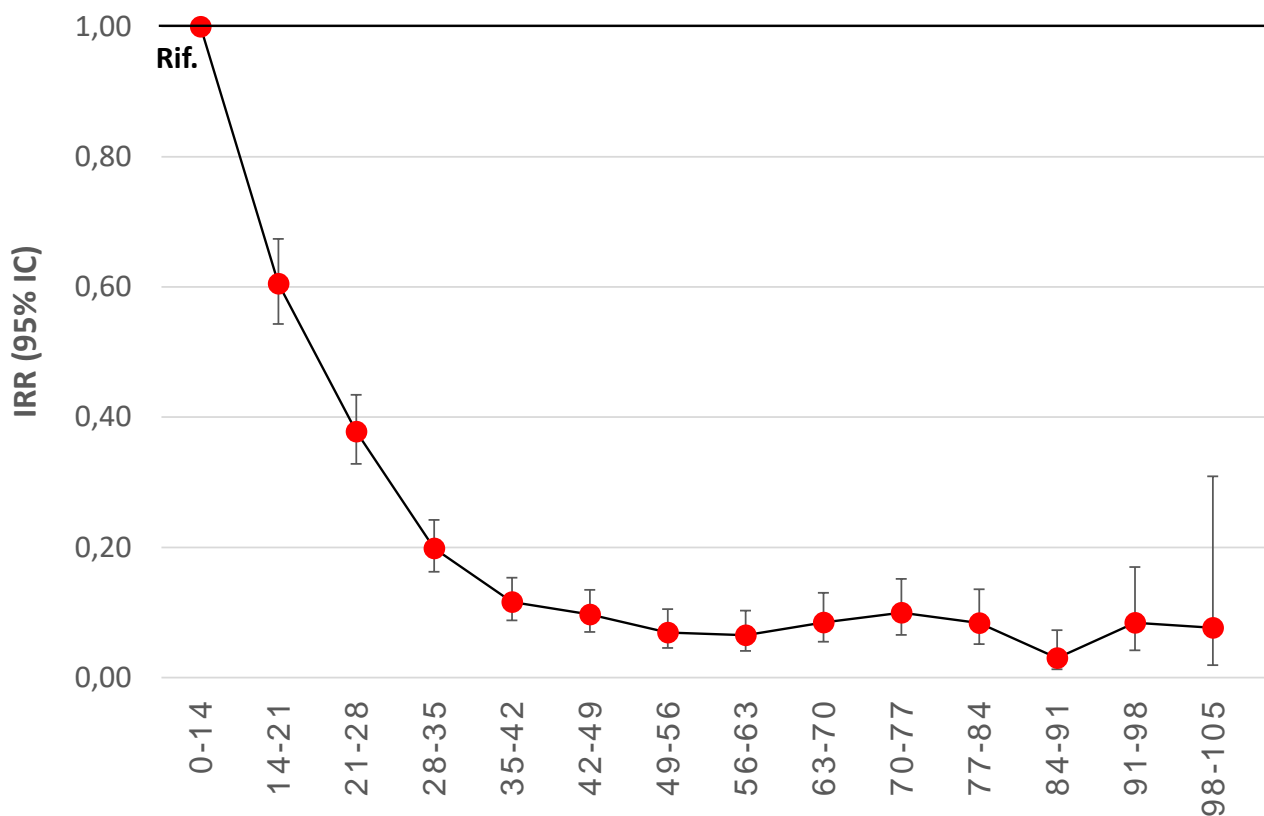
Figura 11. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi con successivo ricovero a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); tutti i vaccinati con qualsiasi vaccino



Nota: Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità e negli specifici contesti considerati.

La **Figura 12** mostra il rischio relativo di decesso nelle settimane successive alla somministrazione della prima dose. L'andamento osservato è sostanzialmente in linea con quelli delle **Figure 10** e **11** con un rapporto tra le incidenze compreso tra 0,12 e 0,07 a partire da 35-42 giorni dalla somministrazione della prima dose.

Figura 12. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi e successivo decesso a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); tutti i vaccinati con qualsiasi vaccino

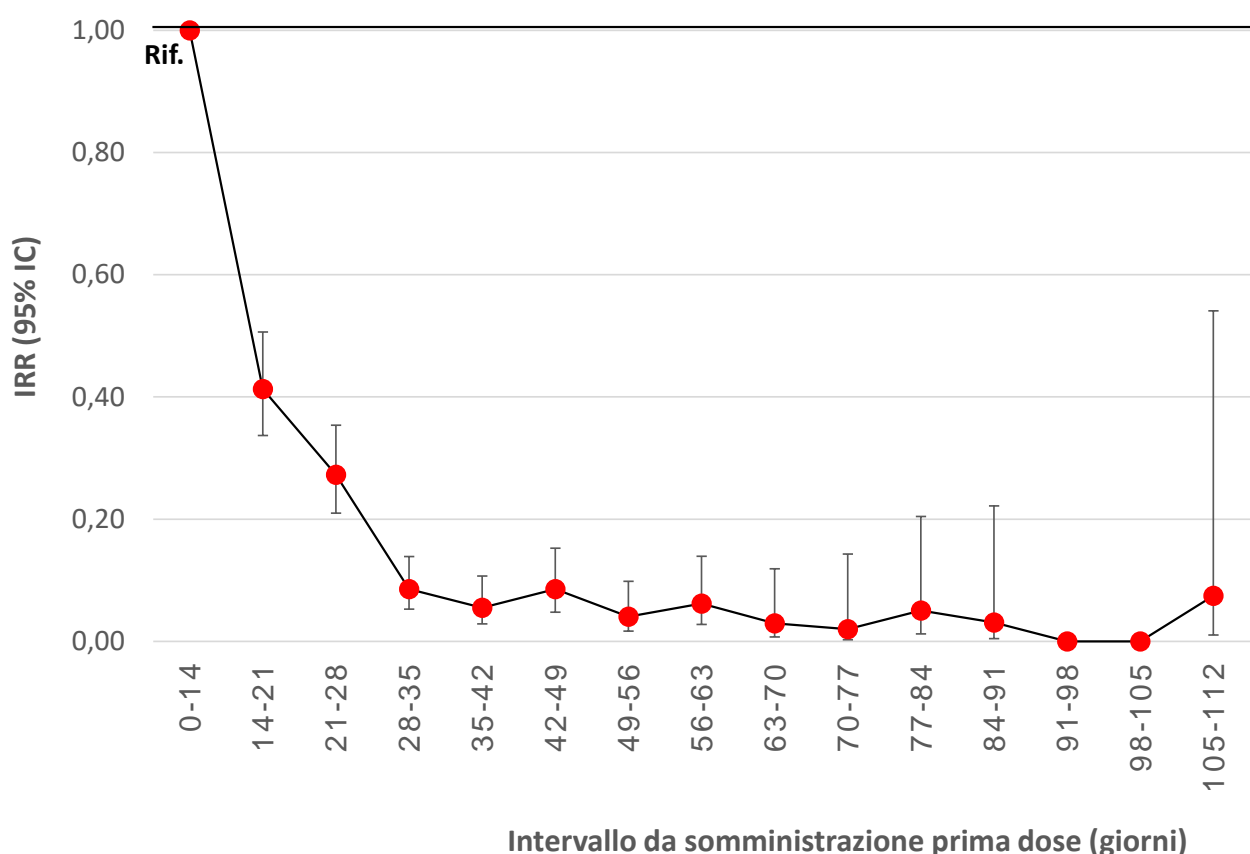


Intervallo da somministrazione prima dose (giorni)

Nota: Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità e negli specifici contesti considerati.

La **Figura 13** mostra il rischio relativo di ammissione in terapia intensiva nelle settimane successive alla somministrazione della prima dose. Si rileva una rapida decrescita a partire dai 14 giorni dopo la vaccinazione e dai 28 giorni il rapporto tra le incidenze si attesta a livelli inferiori a 0,10. La rilevazione del periodo di osservazione più lungo, essendo realizzata su un numero inferiore di casi, presenta un livello di incertezza molto ampio e va interpretata con cautela.

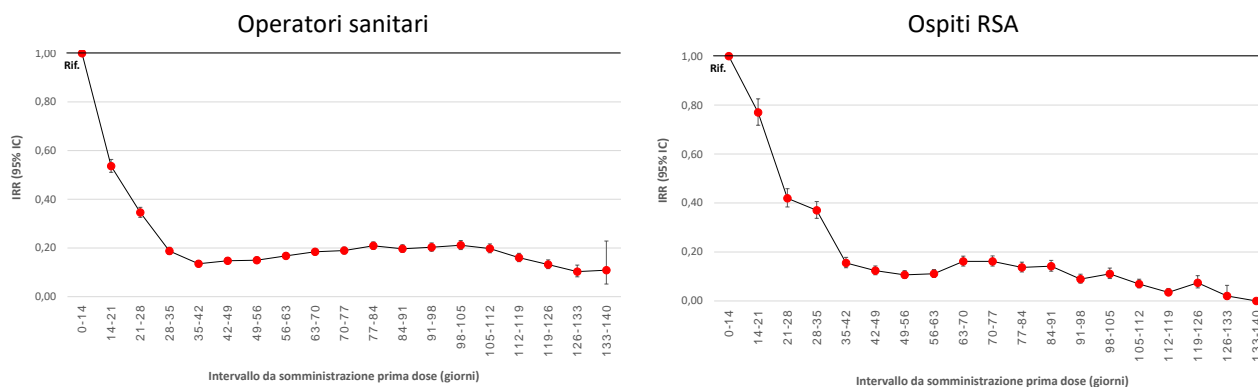
Figura 13 Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi e ricovero in terapia intensiva a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); tutti i vaccinati con qualsiasi vaccino



Nota: Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità e negli specifici contesti considerati.

La **Figura 14** riporta delle analisi analoghe alle precedenti per particolari gruppi di persone quali gli operatori sanitari e gli ospiti delle RSA. Non si evidenziano particolari differenze rispetto a quanto mostrato nella **Figura 10** nel complesso della popolazione in studio.

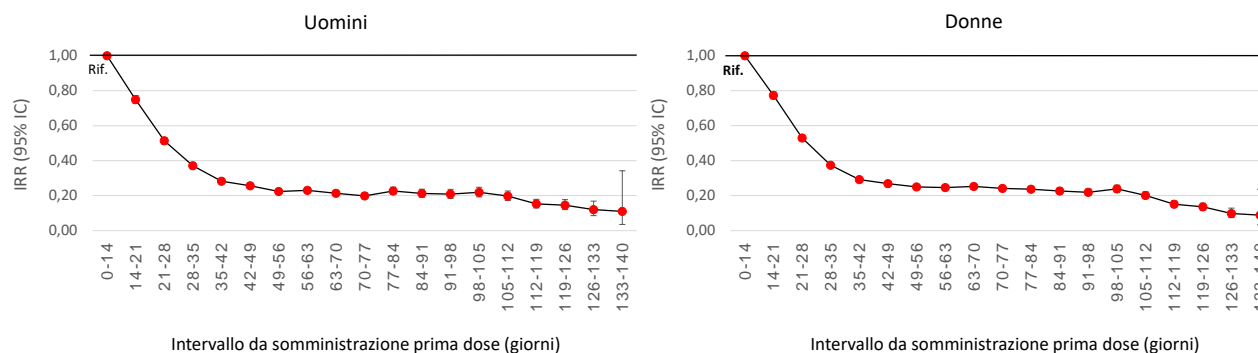
Figura 14. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); operatori sanitari e ospiti delle RSA vaccinati con Comirnaty



Nota: Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità e negli specifici contesti considerati.

Non si riscontrano neanche particolari differenze nell'andamento del rapporto tra le incidenze tra uomini e donne (**Figura 15**).

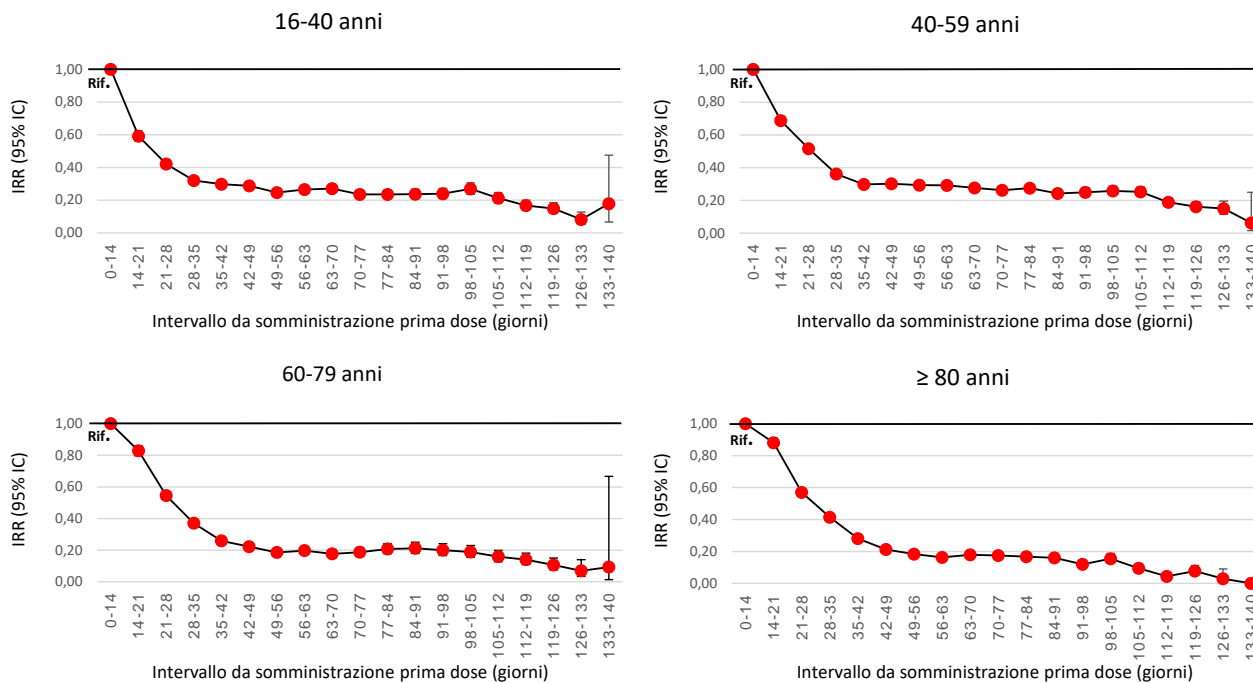
Figura 15. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); stratificazione per uomini e donne



Nota: Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità e negli specifici contesti considerati.

L'analisi stratificata per età evidenzia un andamento simile in tutte le classi di età con una stabilizzazione del rapporto di incidenze pari al valore di 0,20 intorno a 35-42 giorni dalla somministrazione della prima dose a cui segue a partire da circa 105-112 giorni una successiva decrescita (Figura 16).

Figura 16. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); stratificazione per fascia di età



Nota: Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità e negli specifici contesti considerati.

Referenze bibliografiche

1. Bernal JL, Andrews N, Gower C, *et al.* Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England medRxiv 2021.03.01.21252652; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>
2. Hall VJ, Foulkes S, Saei A *et al.* COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study, *Lancet*. April 23, 2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)
3. Vasileiou, E, Simpson CR, Robertson C *et al.* (2021) 'Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People', SSRN Electronic Journal. Elsevier BV. doi: 10.2139/ssrn.3789264.
4. Dagan, N, Barda N, Kepten E, *et al.* (2021) BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, p. NEJMoa2101765. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
5. Fabiani M, Ramigni M, Gobetto W *et al.* (2021) 'Effectiveness of the Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccine in preventing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, Treviso province, Veneto region, Italy, 27 December 2020 to 24 March 2021', *Eurosurveillance*. European Centre for Disease Prevention and Control, 26(17), p. 2100420. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.17.2100420.
6. Fabiani M, Onder G, Boros S, Spuri M, Minelli G, Mateo Urdiales A, Andrianou X, Riccardo F, Del Manso M, Petrone D, Palmieri L, Vescio MF, Bella A, Pezzotti P. Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2021)

Ulteriori note per la corretta interpretazione dei risultati

Nell'interpretazione della tempistica degli eventi descritta nel rapporto occorre tener presente che gli intervalli temporali considerati non riflettono esattamente il tempo intercorso tra la vaccinazione e il momento dell'infezione. Questi intervalli, infatti, non tengono in considerazione il tempo di incubazione della malattia (mediana di 5 giorni; IQR: 3-7, in base a dati di letteratura), eventuali ritardi nell'accesso ai test diagnostici dopo la comparsa dei sintomi (mediana 2 giorni; IQR: 1-4 tra i casi sintomatici nel periodo gennaio-febbraio 2021) e il tempo necessario per effettuare la diagnosi (mediana 1 giorno; IQR: 0-1 tra i casi nel periodo gennaio-febbraio 2021).

Va sottolineato inoltre che, a causa della forte pressione sui dipartimenti di prevenzione, si possono registrare dei ritardi nella notifica e nell'aggiornamento tempestivo delle informazioni dei casi nella piattaforma della sorveglianza, così come possibili errori nella registrazione delle vaccinazioni trasmesse all'Anagrafe nazionale vaccini del Ministero della Salute, sottostimando, di conseguenza, i dati più recenti. Per questo motivo le analisi sono state limitate ad eventi osservati non oltre la metà di maggio.

Eventuali dati incongruenti al momento dell'estrazione dei dati sono stati esclusi dalle analisi del presente rapporto (es. date di vaccinazione precedenti l'inizio della campagna vaccinale, date di vaccinazione future rispetto alla data di estrazione dei dati, dosi differenti dalla prima o seconda, seconde dosi, in assenza della prima, ecc.). Inoltre, poiché i dati contenuti nel presente rapporto sono il risultato di un *record linkage* deterministico tra l'anagrafe nazionale vaccini e il database dei casi positivi al SARS-CoV-2, effettuato attraverso una chiave univoca, eventuali errori presenti nella chiave univoca possono non permettere il *linkage* tra alcuni record nei due dataset.

I dati contenuti nell'anagrafe vaccini e nella Sorveglianza integrata sono in continua fase di consolidamento e, come prevedibile in una situazione emergenziale, alcune informazioni possono essere incomplete. Pertanto, il numero di soggetti vaccinati e il numero dei casi COVID-19 relativi al periodo più recente, devono essere interpretati come provvisori.

Una lettura dei risultati di questo rapporto deve tenere conto che i diversi vaccini sono stati resi disponibili in tempi diversi e che quindi per gli ultimi la finestra temporale necessaria per osservare un eventuale evento può non essere ancora sufficientemente ampia. Inoltre, il piano di vaccinazione messo in atto in Italia prevede, a tutt'oggi, la vaccinazione prioritaria solo di alcuni gruppi di popolazione e/o fasce di età, pertanto in questi ultimi è possibile osservare un maggior numero di eventi solo per il fatto che al momento solo queste subpopolazioni sono state vaccinate (ad esempio il personale sanitario, i residenti anziani nelle residenze sanitarie o gli ultraottantenni). Tali considerazioni sono destinate a modificarsi con la immissione in commercio di nuovi vaccini e l'ampliamento dell'offerta vaccinale ad altri gruppi di popolazione.