

STIMA DEI DECESSI PER TUTTE LE CAUSE EVITATI NEI PRIMI DUE ANNI DI CAMPAGNA VACCINALE PER COVID-19 IN ITALIA

Gloria Porcu^{1,2,3}, Alina Tratsevich^{1,2}, Danilo Cereda⁴, Giovanni Pavesi⁵, Guido Bertolaso⁶, Matteo Franchi^{1,2}, Giovanni Corrao^{1,2}

¹ Centro di Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, Milano, Italia; ² Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, Italia; ³ Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova; ⁴ Unità di prevenzione dell'Assessorato al Welfare, Regione Lombardia, Milano; ⁵ Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia, Milano, Italia; ⁶ Assessore al Welfare, Regione Lombardia, Milano

Introduzione. L'efficacia (effectiveness) dei vaccini nel mondo reale sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e, in misura ancora maggiore, di manifestazioni gravi e letali della malattia risulta ormai ben nota [1,2]. Studi osservazionali hanno inoltre evidenziato che l'azione protettiva diminuisce nel tempo [3], varia a seconda delle varianti circolanti [4,5] e del numero di dosi ricevute [6]. Per diversi motivi, tuttavia, non si hanno evidenze robuste sul numero di decessi evitati, sia direttamente che indirettamente, dalle campagne di vaccinazione. Infatti, i tassi di mortalità attribuiti al COVID-19: (i) variano nel tempo e tra i Paesi a seconda dei criteri di attribuzione dei decessi al contagio SARS-CoV-19 [7] e della disponibilità dei test per identificare i nuovi casi di infezione [8]; (ii) non comprendono i decessi avvenuti al di fuori delle strutture sanitarie [9]; e (iii) escludono i decessi non direttamente attribuibili al COVID-19, ma che sono indirettamente il risultato della pandemia (ad esempio, a causa dell'interruzione dell'erogazione di alcuni servizi sanitari) [10]. Per questo motivo, diverse organizzazioni internazionali, tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità, suggeriscono di considerare i "decessi in eccesso per tutte le cause" per cogliere in modo affidabile l'impatto totale delle pandemie [11].

Obiettivi: Lo scopo di questo studio è stimare l'impatto della campagna di vaccinazione nel prevenire i decessi per tutte le cause direttamente e indirettamente dovuti al virus SARS-CoV-2, in tre regioni italiane tenendo conto (i) della diversa efficacia dei vaccini sia rispetto al numero di dosi somministrate che rispetto alle varianti del virus che sono circolate nel periodo di interesse, e (ii) della quota di decessi dovuti alle ondate di calore.

Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale su base di popolazione in tre regioni italiane collocate al Nord (Lombardia), al centro (Marche) e al Sud (Sicilia) della penisola, dove il virus SARS-CoV-2 ha colpito con velocità ed intensità diverse. Si sono utilizzati i dati ISTAT per il conteggio dei decessi per tutte le cause [12], e i dati messi a disposizione dal Ministero della Salute per valutare l'andamento della campagna vaccinale [13]. Un modello di media mobile autoregressiva stagionale integrata con fattori esogeni (SARIMAX) è stato implementato sui dati 2015-2019 relativi ai decessi giornalieri per tutte le cause, al fine di prevedere l'eccesso dei decessi durante il periodo vaccinale (dicembre 2020 - ottobre 2022) al netto del trend annuale, della stagionalità e della temperatura ambientale. I dati giornalieri sulle temperature sono stati richiesti alle ARPA di pertinenza [14].

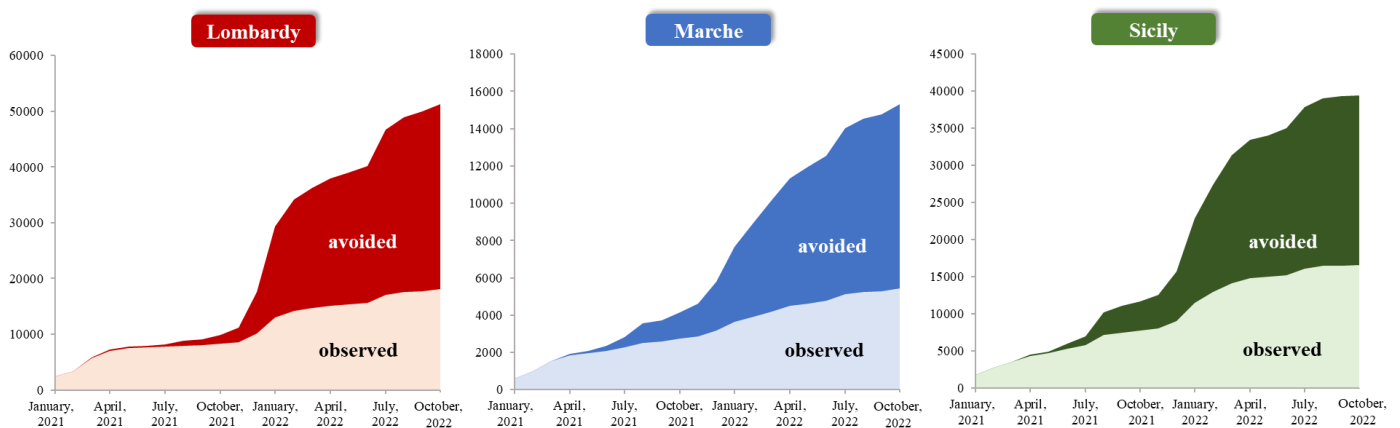
Per stimare i decessi in eccesso che si sarebbero verificati senza la vaccinazione e quelli evitati dalla campagna stessa, è stato utilizzato il concetto di frazione prevenuta, data dal rapporto tra l'eccesso di decessi prevenuti dalla vaccinazione e l'eccesso di decessi che ci si aspetta si verifichi nel caso di nessuna vaccinazione. Poiché né il numeratore né il denominatore sono direttamente noti, è stata utilizzata una formulazione equivalente derivata dalla relazione algebrica della frazione prevenuta con la prevalenza di individui vaccinati e l'efficacia del vaccino (VE) [15]. La prevalenza cumulativa di individui vaccinati con 1, 2 o 3 dosi è stata suddivisa in 3 classi di età: 20-49, 50-79 e 80 anni o più. La VE è stata

modellata in base al numero di giorni trascorsi dalla somministrazione della prima, seconda o terza dose di vaccino, e alla variante prevalente circolante durante il giorno considerato. Così, queste quantità sono state utilizzate per calcolare la frazione prevenuta (PF) cumulativa dal 1° febbraio 2021 (14 giorni dopo che il primo individuo ha ricevuto la prima dose di vaccino COVID-19), fino al 31 ottobre 2022, separatamente per ogni regione e categoria di età. Infine, il tasso di morti evitate, standardizzato per la distribuzione per età della popolazione italiana di 20 anni o più (standardizzazione diretta), espresso come il numero di morti evitate ogni 10.000 anni-persona, è stato calcolato e confrontato tra le regioni.

Risultati. In Lombardia sono stato osservati tassi più bassi di mortalità, pari a 12 decessi in eccesso per 1.000.000 giorni-persona, raggiunto pochi giorni dopo il picco di positività nel dicembre 2021. I tassi corrispondenti osservati per lo stesso periodo nelle Marche e in Sicilia erano rispettivamente di 16 e 24 decessi in eccesso per 1.000.000 giorni-persona. Inoltre, la regione Lombardia ha proceduto con una campagna più rapida rispetto alle altre regioni: in media, ogni cittadino lombardo ha ricevuto 1,8 dosi, contro 1,7 e 1,6 dosi per i cittadini di Marche e Sicilia, rispettivamente. Così, in Lombardia è stata riscontrata una frazione evitata più elevata, con il 65% di esiti evitati, contro il 60% e il 58% di Marche e Sicilia. Tuttavia, a causa del minore eccesso di mortalità per tutte le cause senza vaccinazione, in Lombardia è stato generato un tasso inferiore di morti evitate, pari a 22 per 10.000 anni-persona, contro 36 e 32 riscontrati per Marche e Sicilia (Figura 1).

Conclusioni. L'attuazione precoce e completa della vaccinazione degli adulti è risultata associata ad una maggiore riduzione dei decessi per tutte le cause. Tuttavia, oltre alla vaccinazione, durante la campagna vaccinale non si devono trascurare altre azioni, come la capacità di monitoraggio, la tempestività dell'assistenza e il mantenimento di un'assistenza ai pazienti non-COVID-19.

Figura 1. Serie temporali giornaliere del numero cumulativo di decessi in eccesso (i) osservati (al netto di stagionalità e temperatura), (ii) evitati e (iii) che si sarebbero verificati senza la vaccinazione nelle 3 regioni considerate.



Bibliografia

- [1] Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021; 373: n1088
- [2] Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021;397:1819-29
- [3] Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* 2022;399:924-44
- [4] Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, Covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ* 2022;376:e069761
- [5] Corrao G, Franchi M, Rea F, et al. Protective action of natural and induced immunization against the occurrence of delta or alpha variants of SARS-CoV-2 infection: a test-negative case-control study. *BMC Med* 2022;20:5
- [6] Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA* 2022;327:639-51
- [7] Pearce N, Vandenbroucke JP, VanderWeele TJ, Greenland S. Accurate statistics on COVID-19 are essential for policy guidance and decisions. *Am J Public Health* 2020;110:949–51
- [8] Hasell J, Mathieu E, Beltekian D et al. A cross-country database of COVID-19 testing. *Sci Data* 2020;7:345
- [9] Pathak EB, Garcia RB, Menard JM, Salemi JL. Out-of-hospital COVID-19 deaths: consequences for quality of medical care and accuracy of cause of death coding. *Am J Public* 2021;111:S101–06
- [10] Labib PL, Aroori S. Expanding the definition of covid-19 deaths will show the true effect of the pandemic. *BMJ* 2020;369:m2153
- [11] Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature* 2023;613:130-7
- [12] National Institute of Statistics. Mortality data. Available at: <https://www.istat.it/en/archive/deaths> (last checked April 05, 2023)
- [13] Open data vaccini Available at: <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini/tree/master/dati>
- [14] Sistema Nazionale per la Protezione dell'Ambiente. Available at: www.snpambiente.it/chi-siamo/i-nodi-del-sistema/i-siti-web (last checked April 05, 2023)
- [15] Strain T, Brage S, Sharp SJ, et al. Use of the prevented fraction for the population to determine deaths averted by existing prevalence of physical activity: a descriptive study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e920-e930