

**Impatto della vaccinazione e della progressiva diagnosi sul rischio di infezione e di malattia severa associata a SARS-CoV-2: un'analisi dei casi diagnosticati nel mese di ottobre 2022**

**NOTA TECNICA**



# Impatto della vaccinazione e della pregressa diagnosi sul rischio di infezione e di malattia severa associata a SARS-CoV-2: un'analisi dei casi diagnosticati nel mese di ottobre 2022

## NOTA TECNICA

### Istituto Superiore di Sanità

Chiara SACCO, Alberto MATEO-URDIALES, Martina DEL MANSO, Maria Cristina ROTA, Daniele PETRONE, Valeria PROIETTI, Fortunato "Paolo" D'ANCONA, Antonietta FILIA, Marco BRESSI, Andrea SIDDU, Francesca MENNITI IPPOLITO, Serena BATTILOMO, Giovanni REZZA, Silvio BRUSAFERRO, Anna Teresa PALAMARA, Flavia RICCARDO, Antonino BELLA, Massimo FABIANI, Patrizio PEZZOTTI

*in collaborazione con*

### Gruppo di Lavoro ISS - Sorveglianza Integrata COVID-19

Antonino BELLA, Stefano BOROS, Marco BRESSI, Emiliano CECCARELLI, Fortunato "Paolo" D'ANCONA, Martina DEL MANSO, Corrado DI BENEDETTO, Maria DORRUCCI, Massimo FABIANI, Antonietta FILIA, Stefania GIANNITELLI, Alberto MATEO-URDIALES, Daniele PETRONE, Patrizio PEZZOTTI, Flavia RICCARDO, Maria Cristina ROTA, Chiara SACCO, Paola STEFANELLI, Marco TALLON, Roberta URCIUOLI

### Referenti Regioni e Provincie Autonome – 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), Marco POMPILI (Marche), Raffaele MALATESTA (Molise), Pierpaolo BERTOLI (PA Bolzano), Pier Paolo BENETOLLO (PA Trento), Chiara PASQUALINI (Piemonte), Lucia BISCEGLIA (Puglia), Maria Antonietta PALMAS (Sardegna), Sebastiano POLLINA ADDARIO (Sicilia), Emanuela BALOCCHINI (Toscana), Enrica RICCI (Umbria), Mauro RUFFIER (Valle d'Aosta), Filippo DA RE (Veneto)

### Gruppo di lavoro ISS e Ministero della Salute "Sorveglianza vaccini COVID-19"

ISS - Antonino BELLA, Roberto DA CAS, Fortunato (Paolo) D'ANCONA, Massimo FABIANI, Antonietta FILIA, Marco MASSARI, Alberto MATEO URDIALES, Francesca MENNITI IPPOLITO, Cristina MORCIANO, Patrizio PEZZOTTI, Maria PUOPOLO, Flavia RICCARDO, Stefania SPILA ALEGIANI, Marco TALLON

Ministero della Salute - Serena BATTILOMO, Valeria PROIETTI, Giovanni REZZA, Andrea SIDDU

### Referenti Regioni e Provincie Autonome – Anagrafe Nazionale Vaccini

Camillo ODIO (Abruzzo); Michele RECINE (Basilicata); Alfredo PELLICANO' (Calabria); Francesco CRISCI e Massimo BISOGNO (Campania); Salvatore Urso e Massimiliano NAVACCHIA (Emilia-Romagna); Beatrice DEL FRATE, Emanuela CAU (Friuli Venezia Giulia); Diego BAIOCCHI, Danilo FUSCO (Lazio); Franca Maria TOMASSI (Liguria); Giovanni DEL GROSSI (Lombardia); Marco POMPILI e Liana SPAZZAFUMO (Marche); Raffaele MALATESTA (Molise); Antonio FANOLLA (PA Bolzano/Bozen); Diego CONFORTI e Carlo TRENTINI (PA Trento); Antonino RUGGERI e Lorenza FERRARA (Piemonte); Concetta LADALARDO e Albano NEHLUDOFF (Puglia); Marco CORONA e Paolo LOMBARDI (Sardegna); Massimo IACONO e Salvo FAVITTA (Sicilia); Paolo Bruno ANGORI e Andrea BELARDINELLI (Toscana); Milena SOLFITI (Umbria); Stefano FIORASO (Valle d'Aosta/Vallée d'Aoste); Chiara POMA e Nadia RACCANELLO (Veneto)

Istituto Superiore di Sanità

**Impatto della vaccinazione e della pregressa diagnosi sul rischio di infezione e di malattia severa associata a SARS-CoV-2: un'analisi dei casi diagnosticati nel mese di ottobre 2022. Nota tecnica.**

Chiara Sacco, Alberto Mateo-Urdiales, Martina Del Manso, Maria Cristina Rota, Daniele Petrone, Valeria Proietti, Fortunato "Paolo" D'ancona, Antonietta Filia, Marco Bressi, Andrea Siddu, Francesca Menniti Ippolito, Serena Battilomo, Giovanni Rezza, Silvio Brusaferrò, Anna Teresa Palamara, Flavia Riccardo, Antonino Bella, Massimo Fabiani, Patrizio Pezzotti  
iii, 22 p.

In Italia, l'epidemia di infezioni da SARS-CoV-2 nel corso del 2022 è stata influenzata dalla predominanza della variante Omicron, caratterizzata da alta trasmissibilità, e dalla progressiva eliminazione di quasi tutte le misure non farmacologiche di prevenzione. La combinazione di questi due elementi ha determinato una notevole circolazione virale di SARS-CoV-2 con oltre 24,5 milioni di casi da inizio epidemia. Dato l'alto numero di persone che ha superato almeno una infezione da SARS-CoV-2 e l'alta copertura vaccinale nella popolazione è necessario stimare il ruolo protettivo dell'immunità associata sia al vaccino che all'infezione pregressa nel prevenire l'infezione e la malattia severa da COVID-19. Il presente rapporto fornisce una stima del rischio di infezione e di malattia grave, per il mese di ottobre 2022, sulla base della vaccinazione e della precedente infezione. La massima protezione contro la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 e la malattia severa si realizza attraverso una immunità ibrida (l'effetto combinato della vaccinazione e della pregressa infezione) mentre livelli di rischio più alto si riscontrano sempre tra le persone non vaccinate e senza una precedente diagnosi di infezione. A parità di fascia di età e di pregressa infezione, si osserva una tendenza alla riduzione del rischio di malattia severa associata alla vaccinazione, in particolare se recente.

Istituto Superiore di Sanità

**Risk of SARS-CoV-2 diagnosis and of severe COVID-19 by vaccination status and previous infection in Italy; an evaluation at national level in October 2022.- Technical note.**

Chiara Sacco, Alberto Mateo-Urdiales, Martina Del Manso, Maria Cristina Rota, Daniele Petrone, Valeria Proietti, Fortunato "Paolo" D'ancona, Antonietta Filia, Marco Bressi, Andrea Siddu, Francesca Menniti Ippolito, Serena Battilomo, Giovanni Rezza, Silvio Brusaferrò, Anna Teresa Palamara, Flavia Riccardo, Antonino Bella, Massimo Fabiani, Patrizio Pezzotti  
iii, 22 p.

The outbreak of SARS-CoV-2 during 2022 in Italy was driven by the prevalence of the highly transmissible Omicron variant and the progressive elimination of almost all nonpharmacological interventions. The combined effect of these two factors led to a high SARS-CoV-2 circulation with a total of over 24.5 million documented cases from the beginning of the epidemic. With the increasing prevalence of prior infection in the population and the high vaccine coverage, it is necessary to estimate the protection given by the immunity acquired through infection and through the vaccination in preventing SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. This report aims to provide an estimation of the risk of diagnosing a SARS-CoV-2 infection and of developing severe COVID-19 in October 2022. Estimates are based on vaccination status and evidence of prior infection. The highest protection against Omicron BA.5 infection and severe disease, in our population, was achieved through the combined effect of vaccination and prior infection/s (hybrid immunity). On the other hand, people who were not vaccinated and who have not experienced prior SARS-CoV-2 infections showed the highest risk both of infection and of severe disease. Independently of age group and prior infection status, we observed a reduction in the risk of severe COVID-19 associated with vaccination, in particular with a recent vaccination.

Per informazioni su questo documento scrivere a: chiara.sacco@iss.it

Citare questo documento come segue:

Sacco C, Mateo-Urdiales A, Del Manso M, Rota MC, Petrone D, Proietti V, D'Ancona FP, Filia A, Bressi M, Siddu A, Menniti Ippolito F, Battilomo S, Rezza G, Brusaferrò S, Palamara AT, Riccardo F, Bella A, Fabiani M, Pezzotti P. *Impatto della vaccinazione e della pregressa diagnosi di Covid-19 sul rischio di infezione e di malattia severa associata a SARS-CoV-2; un'analisi a livello nazionale nel mese di ottobre 2022. Nota tecnica.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022.

---

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica dell'Istituto Superiore di Sanità  
(Sandra Salinetti e Paola De Castro)



# Indice

Indice .....	i
Acronimi .....	ii
Premessa e obiettivo .....	1
1. Infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19: situazione epidemiologica in Italia ad ottobre 2022 .....	2
1.1. Popolazione italiana diagnosticata con infezione da SARS-CoV-2.....	2
1.2. Popolazione italiana per stato vaccinale .....	4
2. Stima del rischio di infezione: metodologia .....	6
2.1. Dati .....	6
2.2. Popolazione in studio .....	6
2.3. Definizione degli eventi oggetto di studio .....	7
2.4. Stima del rischio .....	8
3. Risultati .....	9
3.1. Popolazione a rischio nel periodo 3/10/2022-30/10/2022 stratificata per stato vaccinale, diagnosi di infezione pregressa e classe di età.....	9
3.2. Diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, ospedalizzazioni, ricoveri in terapia intensiva e decessi COVID-19 stratificati per stato vaccinale, diagnosi di infezione pregressa e classe di età nel periodo 3/10/2022-30/10/2022 .....	10
3.3. Rischio di infezione e malattia severa COVID-19 stratificato per stato vaccinale, diagnosi pregressa e classe di età nel periodo 3/10/2022-30/10/2022 .....	15
3.4. Limiti .....	17
Conclusioni .....	19
Bibliografia .....	21



## Acronimi

<b>AVN</b>	Anagrafe Nazionale Vaccini
<b>COVID-19</b>	<i>Corona Virus Disease - 2019</i>
<b>IC</b>	Intervallo di confidenza
<b>ISS</b>	Istituto Superiore di Sanità
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2</i>
<b>VOC</b>	<i>Variants of Concern</i>

## Premessa e obiettivo

Nel corso dell'anno 2022, la predominanza della variante Omicron, caratterizzata da alta trasmissibilità e capacità di eludere parzialmente la protezione indotta dalla vaccinazione e dall'infezione, ha influenzato fortemente l'epidemia da SARS-CoV-2 portando ad un aumento di casi di infezione in persone precedentemente vaccinate e di casi di re-infezione. Al tempo stesso, durante il corso dell'anno, quasi tutte le misure non farmacologiche di prevenzione (es. quarantena, isolamento, uso delle mascherine, divieto di partecipazione ad eventi di massa) sono state progressivamente eliminate.

La combinazione dell'emergenza di una variante virale particolarmente trasmissibile, quale è Omicron, e dell'aumento dei contatti tra le persone ha determinato una notevole circolazione virale di SARS-CoV-2, con oltre 18 milioni di casi diagnosticati dal 1° gennaio al 30 novembre 2022 segnalati al sistema di sorveglianza integrata COVID-19 dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), per un totale complessivo di oltre 24,5 milioni di casi da inizio epidemia. Con l'aumentare della prevalenza di soggetti con una o più pregresse infezioni è anche aumentato l'impatto sulla dinamica dell'epidemia dell'immunità indotta da una pregressa infezione. Tutto questo è avvenuto nel contesto di una elevata copertura vaccinale. Infatti, dall'inizio della campagna di vaccinazione contro il COVID-19 a dicembre 2020, due terzi della popolazione italiana e, più dell'85% nella popolazione sopra 60 anni, ha ricevuto almeno tre dosi del vaccino. È, inoltre, ormai rilevante il numero di persone che ha avuto uno o più episodi di infezione da SARS-CoV-2, e tra queste molte sono anche state vaccinate [1]. Assieme all'immunità indotta da vaccinazione, adesso anche l'immunità associata ad una pregressa infezione è un elemento da prendere in considerazione quando si vuole misurare l'efficacia sul campo della vaccinazione.

Il presente rapporto, utilizzando i dati della sorveglianza integrata COVID-19 e quelli dell'anagrafe nazionale vaccini anti-COVID-19, ha come obiettivo la stima del rischio di infezione da SARS-CoV-2 (sintomatica e asintomatica) e di malattia severa (definita come una diagnosi con successivo ricovero in qualsiasi reparto e/o in terapia intensiva e/o decesso associato a SARS-CoV-2 entro 28 giorni) nel periodo 3 ottobre – 30 ottobre 2022 attraverso una valutazione complessiva dello stato vaccinale (non vaccinato; vaccinato con ultima dose da meno di 180 giorni; vaccinato con ultima dose da almeno 180 giorni) e dell'infezione pregressa (no; sì, da meno di 180 giorni; sì, da almeno 180 giorni). Gli effetti della vaccinazione e dell'immunità indotta da una pregressa infezione sono quindi studiati sull'infezione stessa, diagnosticata, e sulla malattia severa; non vengono presi in considerazione la sintomatologia e la sua durata e/o gli esiti a medio o lungo termine della malattia.

# 1. Infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19: situazione epidemiologica in Italia ad ottobre 2022

## 1.1. Popolazione italiana diagnosticata con infezione da SARS-CoV-2

L'andamento dell'epidemia di infezioni da SARS-CoV-2 in Italia è stato caratterizzato da varie fasi: da fine febbraio a fine aprile 2020, la rapida diffusione epidemica del virus è stata affrontata attraverso l'attivazione di misure straordinarie di contrasto all'epidemia come la chiusura di scuole ed esercizi commerciali, la sospensione di eventi e la limitazione della mobilità individuale sul territorio nazionale, fino al *lockdown*; da maggio 2020 a marzo 2021, la fase della riapertura graduale, durante la quale gli interventi di sanità pubblica mirati a contenere la diffusione del virus venivano decisi sulla base di parametri epidemiologici stimati a livello regionale/locale. Le fasi successive sono state legate alla comparsa e successiva rapida predominanza di varianti di interesse sanitario (*Variants of Concern*, VOC): variante Alfa da metà febbraio a fine giugno 2021; variante Delta da luglio a dicembre 2021; variante Omicron da fine dicembre 2021 fino a fine novembre 2022 (Figura 1). La VOC Omicron risulta caratterizzata dal susseguirsi della comparsa e successiva predominanza di nuove sottovarianti. In particolare, nel corso del 2022 si è infatti osservata inizialmente la predominanza di Omicron BA.1 (gennaio-marzo 2022), seguita da Omicron BA.2 (aprile-giugno 2022) e successivamente di Omicron BA.5 (luglio-ottobre 2022) [2].

In generale, la circolazione della variante Omicron, caratterizzata da una maggiore trasmissibilità [3, 4] e da una maggiore capacità di evadere l'immunità acquisita contro l'infezione da SARS-CoV-2 [5-8], ha portato ad un'impennata delle diagnosi con diversi picchi epidemici osservati in concomitanza alla diffusione di nuove sotto-varianti e all'allentamento delle misure non farmacologiche nel corso dell'anno (Figura 1).

Al 17 ottobre 2022, approssimativamente il giorno centrale del periodo di questo studio (3-30 ottobre 2022), si osserva che il 36,9% (21.570.270) della popolazione italiana ha avuto almeno una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 notificata al Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19, mentre il 2,2% (1.263.048) della popolazione ha avuto almeno una diagnosi di reinfezione a partire dal 24 agosto 2021 (Tabella 1)<sup>1</sup>. In termini temporali, 3,9 milioni di persone hanno avuto una diagnosi negli ultimi 90 giorni, all'incirca 4,4 milioni negli ultimi 90-180 giorni e 14,2 milioni da oltre 180 giorni. Nella fascia di età 5-11 anni si osserva la più alta percentuale di soggetti con almeno una diagnosi (47%), mentre negli ultraottantenni tale valore risulta il più basso (25%). Nella popolazione di età 5-11, 12-39 e 40-59 anni, oltre il 2% ha avuto almeno una reinfezione. Nel resto della popolazione, la percentuale di persone con almeno una reinfezione è di poco inferiore all'1% (Tabella 1).

Contestualmente con la dominanza della VOC Omicron si è osservata una diminuzione della proporzione di casi gravi di COVID-19 in seguito a reinfezione [9], e si è potuta confermare l'efficacia vaccinale nel prevenire malattia grave e decesso [10].

---

<sup>1</sup> La nota ministeriale n. 0037911 del 20/08/2021 con oggetto "Flusso dati aggregati Ministero della Salute/Protezione Civile: aggiornamento sulla possibilità di inserimento delle reinfezioni da SARS-CoV-2" definisce caso di reinfezione: una persona che a seguito di prima infezione da SARS-CoV-2 documentata da test molecolare/antigenico positivo, presenta una seconda infezione documentata da test molecolare/antigenico positivo a distanza di almeno 90 giorni dalla prima diagnosi; una persona che a seguito di prima infezione da SARS-CoV-2 documentata da test molecolare positivo, presenta una seconda infezione con test molecolare positivo entro i 60 giorni dalla prima diagnosi purché con ceppo virale di SARS-CoV-2 diverso dal precedente, documentato da genotipizzazione.

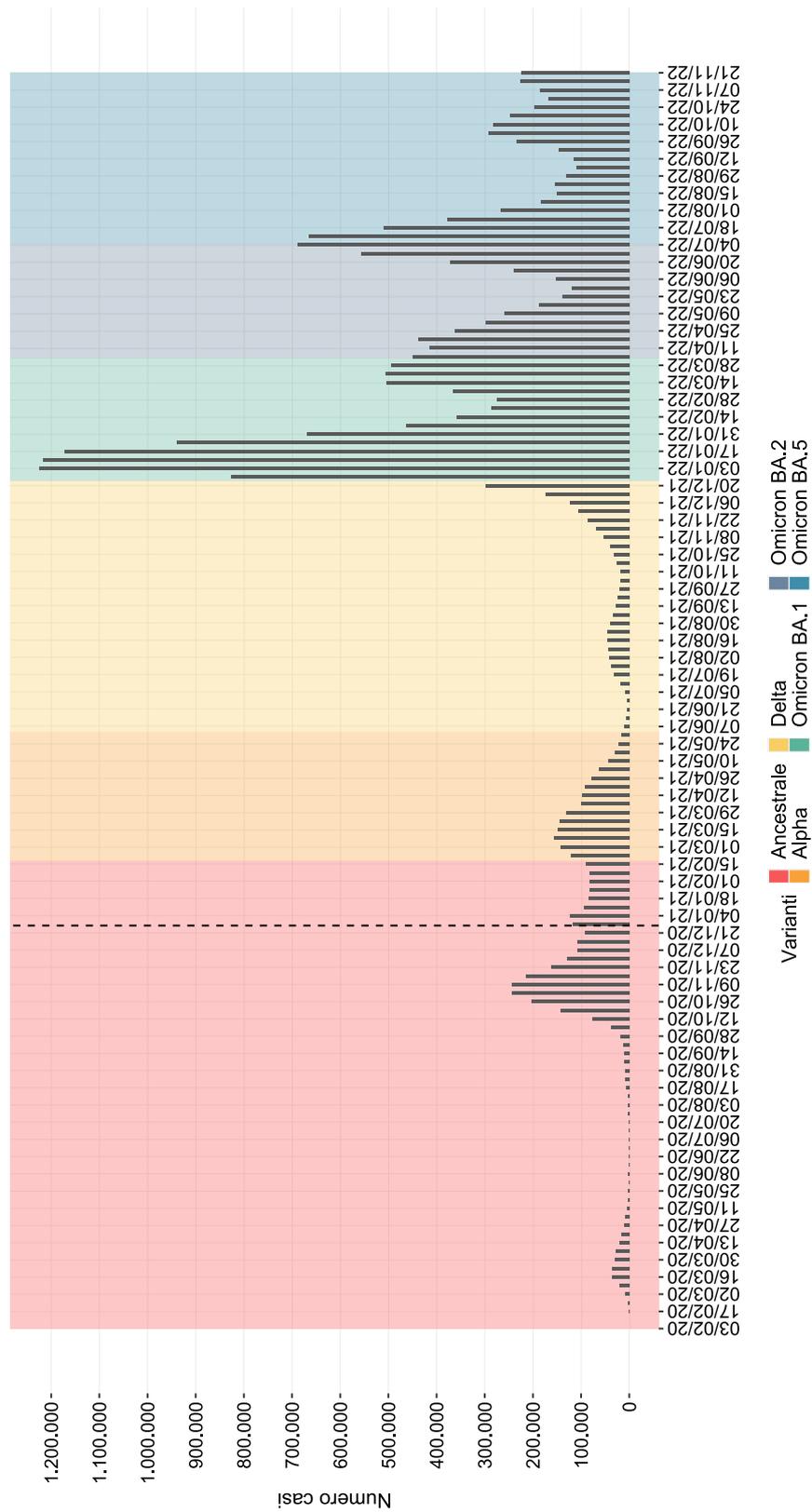


Figura 1. Diagnosi notificate di infezioni da SARS-CoV-2 settimanali per data prelievo/diagnosi (la linea nera tratteggiata corrisponde all'inizio della campagna vaccinale). Dati aggiornati al 30/11/2022

**Tabella 1. Soggetti con almeno una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 e almeno una diagnosi di reinfezione per fascia di età, al 17/10/2022. Dati aggiornati al 30/11/2022**

Fascia di età	Almeno una diagnosi	Almeno una reinfezione	Popolazione
0-4	585.488 (29,4%)	20.917 (1,1%)	1.991.594
5-11	1.603.182 (47,0%)	100.706 (3,0%)	3.408.666
12-39	7.202.855 (42,6%)	483.655 (2,9%)	16.904.573
40-59	6.943.952 (39,3%)	457.490 (2,6%)	17.684.733
60-79	4.073.121 (29,7%)	157.079 (1,1%)	13.720.909
80+	1.161.672 (24,7%)	43.201 (0,9%)	4.711.455
<b>Totale</b>	<b>21.570.270 (36,9%)</b>	<b>1.263.048 (2,2%)</b>	<b>58.421.930</b>

## 1.2. Popolazione italiana per stato vaccinale

La campagna vaccinale contro il COVID-19 in Italia è stata avviata il 27 dicembre 2020. A fine ottobre 2022, i vaccini utilizzati in Italia nel corso della campagna, autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono: Comirnaty (Pfizer-BioNtech), con le formulazioni Original, Original/Omicron BA.1 e Original/Omicron BA.4-5, Spikevax (Moderna) con le formulazioni Original e Original/Omicron BA.1, Vaxzevria (AstraZeneca), COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson&Johnson) e Nuvaxovid (Novavax) (per maggiori dettagli consultare la pagina <https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19>). Fino alla fine di ottobre 2022, i bambini di 0-4 anni erano gli unici a non essere eleggibili per la vaccinazione, mentre nella fascia 5-11 l'unico vaccino autorizzato è Comirnaty con una dose ridotta.

Oltre al ciclo primario con due dosi (una dose per soggetti vaccinati con Janssen), in Italia sono stati approvati due richiami o dosi *booster*: il primo a settembre 2021 e il secondo ad aprile 2022. In entrambi i casi, il richiamo è stato prima indicato per persone di età  $\geq 80$  anni (indipendentemente dallo stato di salute), per gli ospiti delle residenze sanitarie assistenziali per anziani e per i soggetti di età compresa tra i 60 e gli 79 anni con fattori di rischio per la progressione a COVID-19 severo [11, 12]. Il primo richiamo è stato esteso, a gennaio 2022, a tutti i soggetti a partire dai 12 anni di età [13, 14]. Il secondo richiamo invece è stato esteso l'11 luglio 2022, alle persone con 60 anni o più e a quelli con 12 anni o più che hanno una elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti. Il 17 ottobre 2022 una ulteriore dose di richiamo con vaccini a mRNA è stata raccomandata a favore delle persone di età  $\geq 80$  anni, degli ospiti delle strutture residenziali per anziani e delle persone di età  $\geq 60$  anni con fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti [15]. In ogni caso la raccomandazione si rivolge a persone che abbiano superato una infezione da SARS-CoV-2 da oltre 4 mesi [16].

Al 17 ottobre 2022, l'85,8% della popolazione italiana aveva ricevuto almeno una dose del vaccino (il 77,6% aveva ricevuto l'ultima dose da oltre 180 giorni e solo l'8,3% da meno di 180 giorni), mentre il 14,1% non aveva ricevuto alcuna dose (Tabella 2). La copertura vaccinale è inversamente correlata con le fasce di età; tra i vaccinati anche la distanza dall'ultima dose differisce tra le fasce di età. Mentre meno del 3% delle persone nelle fasce di età 12-39 e 40-59 aveva ricevuto l'ultima dose da meno di 180 giorni, questa percentuale aumenta fino al 33,5% nei soggetti con 80 anni o più. Nei bambini di 5-11 anni circa il 65% risulta non vaccinato, l'1% vaccinato da meno di 180 giorni e circa il 34% vaccinato da oltre 180 giorni.

**Tabella 2. Popolazione italiana per fascia di età e stato vaccinale, al 17/10/2022.; Dati aggiornati al 30/11/2022**

Fascia di età	Non vaccinati	Ultima dose <180 gg	Ultima dose ≥180 gg	Totale
<b>0-4</b>	1.991.594 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<b>1.991.594 (-)</b>
<b>5-11</b>	2.219.385 (65,1%)	35.826 (1,1%)	1.153.455 (33,8%)	<b>3.408.666 (-)</b>
<b>12-39</b>	1.633.612 (9,7%)	460.911 (2,7%)	14.810.050 (87,6%)	<b>16.904.573 (-)</b>
<b>40-59</b>	1.443.629 (8,2%)	492.975 (2,8%)	15.748.129 (89,0%)	<b>17.684.733 (-)</b>
<b>60-79</b>	793.789 (5,8%)	2.257.072 (16,4%)	10.670.048 (77,8%)	<b>13.720.909 (-)</b>
<b>80+</b>	165.186 (3,5%)	1.577.198 (33,5%)	2.969.071 (63,0%)	<b>4.711.455 (-)</b>
<b>Totale</b>	<b>8.247.195 (14,1%)</b>	<b>4.823.982 (8,3%)</b>	<b>45.350.753 (77,6%)</b>	<b>58.421.930 (-)</b>

Nota 1: vedere sezione 2 per stima popolazione italiana totale al 17 ottobre 2022

Nota 2: Sebbene attualmente il Ministero della Salute raccomandi la somministrazione della seconda dose di richiamo ad almeno 120 giorni dalla prima dose di richiamo o dall'infezione successiva al richiamo, è stata utilizzata come codifica per lo stato vaccinale la soglia di 180 giorni per il basso numero di dosi somministrate nella seconda metà del 2022. Infatti, al 17 ottobre, solo 4,8 milioni di persone risultavano avere ricevuto l'ultima dose da meno di 180 giorni, di questi l'80% ha un'età superiore ai 60 anni.

## 2. Stima del rischio di infezione: metodologia

### 2.1. Dati

Al fine di stimare la distribuzione delle infezioni e lo stato vaccinale nell'intera popolazione italiana sono state utilizzate tre diverse fonti dati:

- Sistema Nazionale di Sorveglianza Integrata COVID-19, coordinata dall'ISS ai sensi dell'Ordinanza n. 640 del 27 febbraio 2020 e del successivo decreto-legge 24 del 24 marzo 2022, che raccoglie informazioni individuali su ogni caso confermato di COVID-19, definito come qualsiasi persona, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi, con una diagnosi confermata microbiologicamente di infezione da SARS-CoV-2. I casi diagnosticati sono seguiti nel tempo riportando eventuali ricoveri ospedalieri, l'ingresso in terapia intensiva e il decesso associati alla diagnosi di COVID-19 (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza>).
- Anagrafe Nazionale Vaccini (sistema AVN), coordinata dal Ministero della Salute e che raccoglie informazioni individuali sulle vaccinazioni COVID-19 somministrate in Italia <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?area=vaccinazioni&id=5067&lingua=italiano&menu=vuoto>
- Popolazione italiana residente al 1° gennaio 2022 per età, sesso e regione, aggiornata annualmente dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) (<https://demo.istat.it/>).

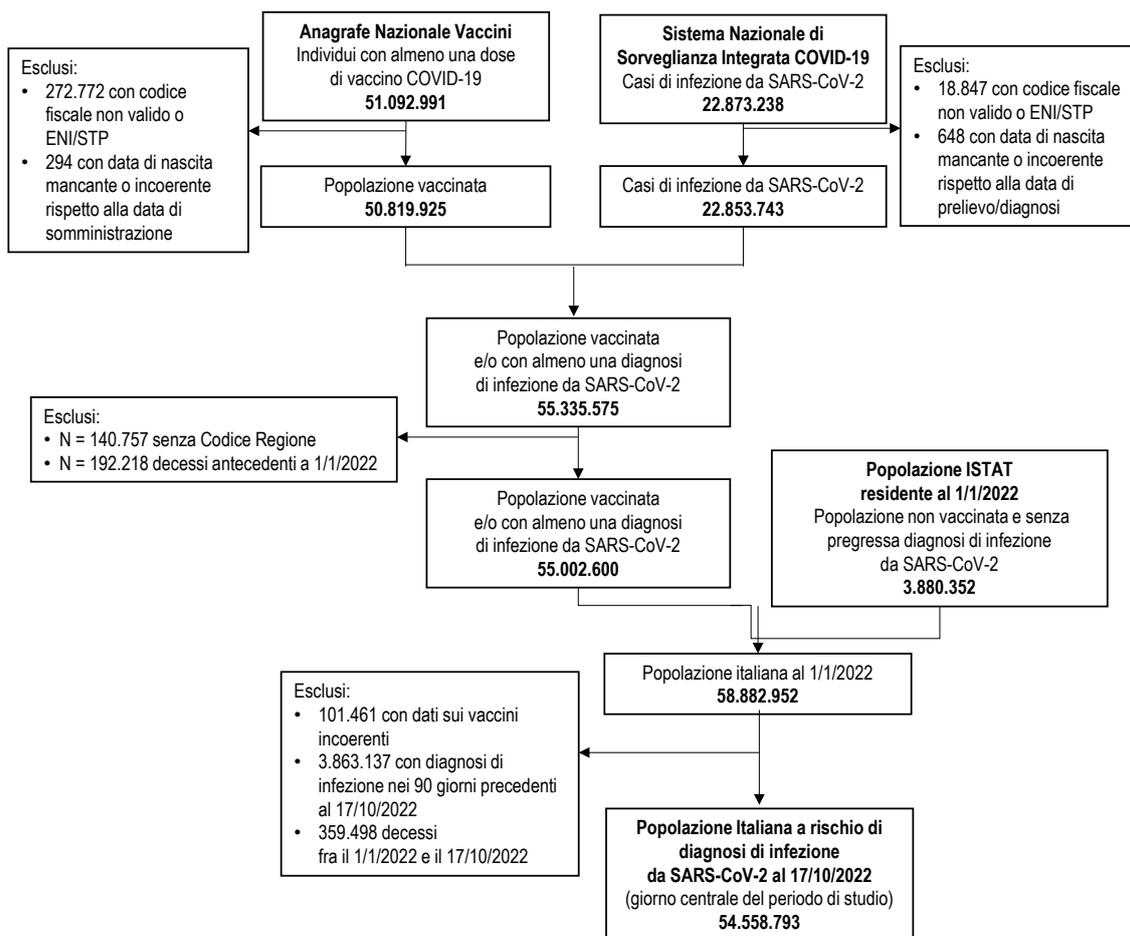
### 2.2. Popolazione in studio

A partire da un'operazione di record linkage deterministico che utilizza un codice identificativo univoco (codice fiscale) fra i dati del Sistema Nazionale di Sorveglianza Integrata COVID-19 e dell'AVN è stato possibile costruire un database individuale contenente ciascun individuo che ha avuto almeno una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 e/o la somministrazione di almeno una dose di vaccino. Entrambi i flussi di dati utilizzati sono aggiornati al 30 novembre 2022.

Da ciascuno dei due database sono stati precedentemente esclusi tutti gli individui con codice fiscale non valido, quelli con codice riferito a cittadini stranieri non residenti (Straniero Temporaneamente Presente o Europeo Non Iscritto) e i soggetti con data di nascita incoerente rispetto alla data di diagnosi dell'infezione o alla data di somministrazione del vaccino (Figura 2).

Poiché i dati di entrambi i flussi non includono informazioni sull'eventuale decesso avvenuto per cause non correlate al COVID-19, al fine di ricostruire la popolazione italiana vaccinata o con pregressa diagnosi viva al 1° gennaio 2022, si è stimata la data attesa di decesso per ciascun individuo a partire dalle tavole di mortalità per regione, età e sesso per l'anno 2019 pubblicate dall'ISTAT [17], ipotizzando una distribuzione uniforme dei decessi nell'anno. La popolazione non vaccinata e senza una diagnosi pregressa è stata quindi costruita per differenza, per età, sesso e regione, utilizzando la popolazione italiana residente al 1° gennaio 2022.

La popolazione vaccinata e/o con almeno una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, non deceduta per COVID-19 al 1° gennaio 2022 e con regione di domicilio/residenza nota risulta pari a 55.002.600 individui. Con l'aggiunta della popolazione non vaccinata e senza infezione pregressa, calcolata per differenza a partire dalla popolazione ISTAT al 1° gennaio 2022, si ottiene una popolazione complessiva pari a 58.882.952 individui.



**Figura 2. Diagramma di flusso della popolazione utilizzata nello studio. Dati aggiornati al 30/11/2022**

Si evidenzia che la differenza fra la popolazione complessiva utilizzata e quella ISTAT al 1° gennaio 2022 (pari a 58.980.725) è dovuta all'esclusione degli individui senza valorizzazione del codice regione tra la popolazione vaccinata e/o con almeno una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, la stima effettuata non prende in considerazione i movimenti migratori in entrata e in uscita: la vaccinazione è stata infatti somministrata anche a persone con cittadinanza italiana ma residenti all'estero, e anche agli stranieri non residenti (STP ed ENI), che sono stati per quanto possibile esclusi dall'analisi.

Dopo aver eliminato le osservazioni con dati relativi alla vaccinazione inconsistenti (101.461), i deceduti fra il 1° gennaio 2022 e il 17 ottobre 2022 (359.498 tra decessi associati al COVID-19 e decessi stimati avvenuti per cause diverse dal COVID-19) e le persone con pregressa diagnosi nei 90 giorni precedenti il 17 ottobre (quindi per definizione non a rischio di reinfezione, vedi nota 1 a pagina 1), la popolazione a rischio di infezione da SARS-CoV-2, al 17 ottobre 2022 risulta pari a 54.558.793 individui.

### 2.3. Definizione degli eventi oggetto di studio

In questo studio si misurano due esiti differenti: le diagnosi notificate di infezioni da SARS-CoV-2 (asintomatica o sintomatica) e la malattia severa di COVID-19, definita come una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 che ha avuto come esito l'ospedalizzazione in area non critica e/o il ricovero in terapia intensiva e/o il decesso entro 28 giorni dalla data di prelievo/diagnosi.

I dati utilizzati per l'analisi sono stati estratti dall'AVN e dal sistema di sorveglianza integrata COVID-19 il 30 novembre 2022. Il periodo di riferimento dello studio, per le diagnosi di infezione, è pari a quattro settimane a partire dal 3 ottobre 2022. La data di termine dello studio, fissata al 30 ottobre 2022, permette pertanto di considerare un periodo di follow-up di almeno 28 giorni successivi alla diagnosi al fine di poter accertare un'eventuale ospedalizzazione e/o decesso (malattia severa), più ulteriori tre giorni di possibile ritardo di notifica.

## 2.4. Stima del rischio

Il rischio di infezione da SARS-CoV-2 è stato stimato usando il modello lineare generalizzato ad effetti casuali con distribuzione Binomiale Negativa, considerando il numero di eventi settimanali come variabile dipendente e come variabili indipendenti lo stato vaccinale (codificato come 'Non vaccinato', 'Ultima dose da < 180 giorni', 'Ultima dose da  $\geq 180$  giorni') e la diagnosi pregressa (codificata come 'No diagnosi pregressa', 'Diagnosi pregressa 90-180 giorni', 'Diagnosi pregressa  $\geq 180$  giorni') e l'interazione fra le due variabili. All'interno del modello sono state considerate come variabili di aggiustamento il sesso, la classe d'età decennale (ad esclusione della popolazione con età <20 anni, per la quale sono state considerate tre fasce di età: 0-4; 5-11; 12-19) e come effetto casuale la regione di somministrazione. All'interno del modello è inserita come variabile offset il numero di persone suscettibili per stato vaccinale, diagnosi pregressa, fascia di età, sesso e Regione/Provincia Autonoma (PA) al 17 ottobre 2022 (approssimativamente il giorno centrale del periodo di studio). Si evidenzia che il numero giornaliero di persone suscettibili è calcolato al netto dei soggetti con pregressa diagnosi nei 90 giorni precedenti come da definizione di reinfezione. La popolazione suscettibile complessiva è data dalla popolazione nel periodo centrale ed è pari a 54.558.793, come riportato in Figura 2.

Il rischio è calcolato a partire dai coefficienti stimati dal modello lineare generalizzato ad effetti casuali. In particolare, al fine di stimare il rischio in corrispondenza di ciascuna combinazione fra lo stato vaccinale, la diagnosi pregressa e l'età, codificata in questo caso in sei classi (0-4; 5-11; 12-39; 40-59; 60-79; 80+), è stato calcolato il valore medio predetto di eventi in corrispondenza di ciascuna categoria generata dalla combinazione di queste variabili. Il rischio è quindi espresso come numero medio di eventi predetti sul numero di persone a rischio per stato vaccinale (3 gruppi), diagnosi pregressa (3 gruppi) e fascia di età (6 gruppi) per 100.000, per un totale di 54 diversi strati.

## 3. Risultati

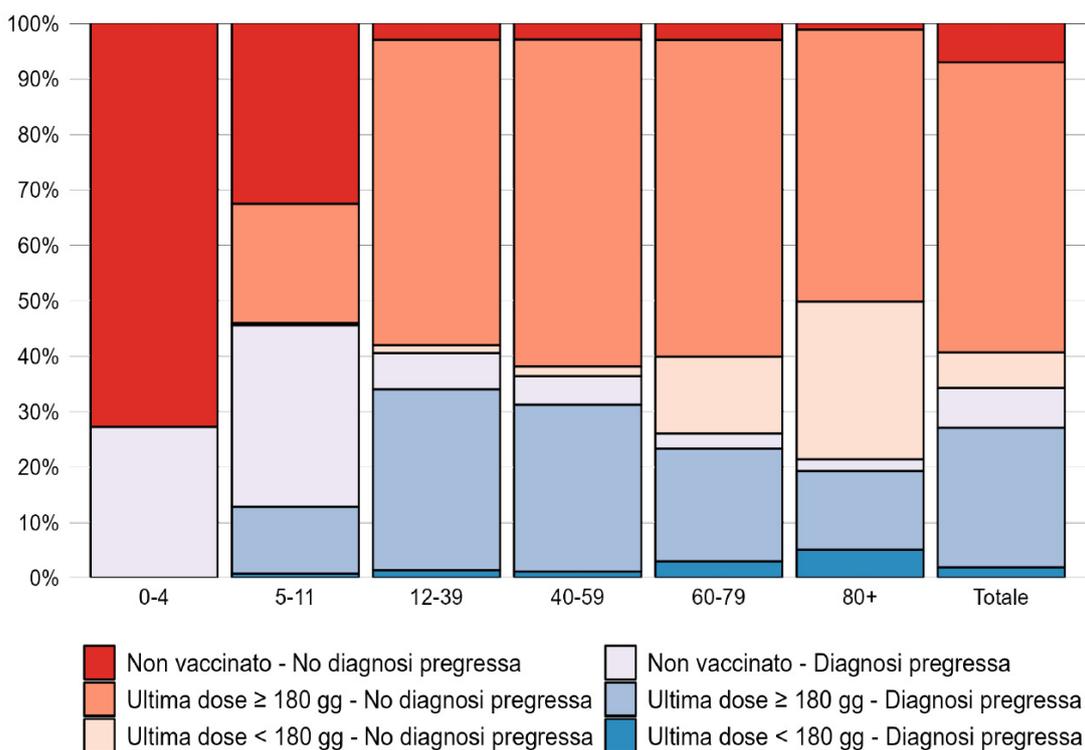
### 3.1. Popolazione a rischio nel periodo 3/10/2022-30/10/2022 stratificata per stato vaccinale, diagnosi di infezione pregressa e classe di età

Al 17 ottobre 2022 la popolazione suscettibile, calcolata escludendo gli individui che hanno avuto un'infezione nei 90 giorni precedenti al 17 ottobre 2022 e i deceduti con data di decesso precedente al 17 ottobre 2022, risulta pari a 54.558.793 persone. La Tabella 3 riporta per ciascuna fascia di età il numero di persone classificate rispetto allo stato vaccinale e all'infezione pregressa.

Tabella 3. Popolazione suscettibile per classe di età, stato vaccinale e diagnosi pregressa (dati al 17/10/2022, data centrale del periodo in studio). Dati aggiornati al 30/11/2022

Fascia di età	Diagnosi pregressa	Non vaccinato	Ultima dose < 180 gg	Ultima dose ≥ 180 gg
0-4	No diagnosi pregressa	1.393.209 (72,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	115.283 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	404.445 (21,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<b>Totale</b>	<b>1.912.937 (100%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
5-11	No diagnosi pregressa	1.066.926 (32,6%)	12.013 (0,4%)	705.170 (21,6%)
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	134.355 (4,1%)	576 (0,0%)	85.167 (2,6%)
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	934.677 (28,6%)	22.412 (0,7%)	310.882 (9,5%)
	<b>Totale</b>	<b>2.135.958 (65,3%)</b>	<b>35.001 (1,1%)</b>	<b>1.101.219 (33,7%)</b>
12-39	No diagnosi pregressa	490.242 (3,1%)	229.361 (1,4%)	8.792.931 (55,0%)
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	152.747 (1,0%)	10.029 (0,1%)	1.119.194 (7,0%)
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	888.036 (5,6%)	205.191 (1,3%)	4.093.776 (25,6%)
	<b>Totale</b>	<b>1.531.025 (9,6%)</b>	<b>444.581 (2,8%)</b>	<b>14.005.901 (87,6%)</b>
40-59	No diagnosi pregressa	494.115 (3,0%)	285.355 (1,7%)	9.641.211 (58,9%)
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	134.932 (0,8%)	11.393 (0,1%)	1.303.794 (8,0%)
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	705.408 (4,3%)	172.783 (1,1%)	3.617.860 (22,1%)
	<b>Totale</b>	<b>1.334.455 (8,2%)</b>	<b>469.531 (2,9%)</b>	<b>14.562.865 (89,0%)</b>
60-79	No diagnosi pregressa	390.837 (3,1%)	1.746.498 (13,8%)	7.213.396 (57,1%)
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	66.792 (0,5%)	37.131 (0,3%)	933.663 (7,4%)
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	276.539 (2,2%)	338.783 (2,7%)	1.634.142 (12,9%)
	<b>Totale</b>	<b>734.168 (5,8%)</b>	<b>2.122.412 (16,8%)</b>	<b>9.781.201 (77,4%)</b>
80+	No diagnosi pregressa	54.298 (1,2%)	1.244.424 (28,4%)	2.150.868 (49,0%)
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	15.076 (0,3%)	43.060 (1,0%)	221.032 (5,0%)
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	79.863 (1,8%)	177.524 (4,0%)	401.394 (9,1%)
	<b>Totale</b>	<b>149.237 (3,4%)</b>	<b>1.465.008 (33,4%)</b>	<b>2.773.294 (63,2%)</b>
Totale	No diagnosi pregressa	3.889.627 (7,1%)	3.517.651 (6,4%)	28.503.576 (52,2%)
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	619.185 (1,1%)	102.189 (0,2%)	3.662.850 (6,7%)
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	3.288.968 (6,0%)	916.693 (1,7%)	10.058.054 (18,4%)
	<b>Totale</b>	<b>7.797.780 (14,3%)</b>	<b>4.536.533 (8,3%)</b>	<b>42.224.480 (77,4%)</b>

Al 17 ottobre 2022, il 52% e il 25% della popolazione suscettibile risultano vaccinati da oltre 180 giorni rispettivamente senza pregressa diagnosi e con pregressa diagnosi (Figura 3). L'1,9% della popolazione suscettibile ha avuto una diagnosi pregressa e ha ricevuto l'ultima dose di vaccino da meno di 180 giorni. In totale, il 14,3% della popolazione suscettibile risulta ancora non vaccinata e di questi il 50% non ha ancora avuto una diagnosi notificata di infezione da SARS-CoV-2. Nelle classi di età più giovani (5-11, 12-39, 40-59) si hanno le più alte percentuali di soggetti con pregressa diagnosi sulla popolazione suscettibile (rispettivamente pari al 46%, 41% e al 36%). La percentuale di vaccinati risulta superiore al 90% in tutte le fasce di età ad eccezione della classe di 5-11 anni, in cui la copertura vaccinale con almeno una dose si attesta al 35%.



**Figura 3. Distribuzione percentuale della popolazione suscettibile per fascia di età, stato vaccinale e diagnosi pregressa al 17/10/2022. Dati aggiornati al 30/11/2022**

### **3.2. Diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, ospedalizzazioni, ricoveri in terapia intensiva e decessi COVID-19 stratificati per stato vaccinale, diagnosi di infezione pregressa e classe di età nel periodo 3/10/2022-30/10/2022**

Fra il 3 e il 30 ottobre 2022, 1.009.898 soggetti hanno avuto una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 notificata al sistema di sorveglianza, di cui 842.365 casi di diagnosi di prima infezione e i restanti 167.533 casi con una diagnosi di pregressa infezione (7.962 con una infezione pregressa nei 90-180 giorni precedenti e 159.571 da oltre 180 giorni). In Tabella 4 è riportato il numero assoluto di soggetti che hanno avuto una diagnosi nel periodo analizzato. I casi di diagnosi di infezione che sono poi risultati in una ospedalizzazione entro 28 giorni sono stati 13.023, di cui solo 1.324 con una pregressa diagnosi. Degli

11.699 casi restanti, senza quindi una pregressa diagnosi, 1.533 risultavano non essere stati vaccinati, 2.628 vaccinati con ultima dose somministrata da meno di 180 giorni e 7.538 vaccinati con ultima dose somministrata da oltre 180 giorni.

**Tabella 4. Diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 per fascia di età, stato vaccinale e diagnosi pregressa (periodo 03/10/2022-30/10/2022). Dati aggiornati al 30/11/2022**

Fascia di età	Diagnosi pregressa	Non vaccinato	Ultima dose < 180 gg	Ultima dose ≥ 180 gg
<b>0-4</b>	No diagnosi pregressa	11.849	0	0
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	173	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	1.230	0	0
	<b>Totale</b>	<b>13.252</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>5-11</b>	No diagnosi pregressa	8.762	89	8.905
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	209	2	96
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	5.214	95	1.566
	<b>Totale</b>	<b>14.185</b>	<b>186</b>	<b>10.567</b>
<b>12-39</b>	No diagnosi pregressa	11.278	3.379	148.661
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	477	19	1.842
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	8.556	1.588	36.245
	<b>Totale</b>	<b>20.311</b>	<b>4.986</b>	<b>186.748</b>
<b>40-59</b>	No diagnosi pregressa	14.538	6.732	265.112
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	643	35	2.325
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	12.326	2.141	53.103
	<b>Totale</b>	<b>27.507</b>	<b>8.908</b>	<b>320.540</b>
<b>60-79</b>	No diagnosi pregressa	11.599	45.550	218.523
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	191	81	1.325
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	3.800	3.357	22.497
	<b>Totale</b>	<b>15.590</b>	<b>48.988</b>	<b>242.341</b>
<b>80+</b>	No diagnosi pregressa	3.595	34.535	49.258
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	34	107	403
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	479	2.935	4.439
	<b>Totale</b>	<b>4.108</b>	<b>37.577</b>	<b>54.100</b>
<b>Totale</b>	No diagnosi pregressa	61.622	90.285	690.458
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	1.727	244	5.991
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	31.605	10.116	117.850
	<b>Totale</b>	<b>94.953</b>	<b>100.645</b>	<b>814.300</b>

In Tabella 5 è riportato il numero di casi ospedalizzati per fascia di età, stato vaccinale e diagnosi pregressa. Nel periodo di osservazione, 433 persone sono state ricoverate in terapia intensiva (Tabella 6) e sono stati notificati 1.886 decessi (Tabella 7).

**Tabella 5. Diagnosi di infezione di SARS-CoV-2 con ospedalizzazione per COVID-19 entro 28 giorni per fascia di età, stato vaccinale e diagnosi pregressa (periodo 3/10/2022-30/10/2022). Dati aggiornati al 30/11/2022**

Fascia di età	Diagnosi pregressa	Non vaccinato	Ultima dose < 180 gg	Ultima dose ≥ 180 gg
0-4	No diagnosi pregressa	278	0	0
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	3	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	12	0	0
	<b>Totale</b>	<b>293</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
5-11	No diagnosi pregressa	36	1	15
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	2	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	12	0	2
	<b>Totale</b>	<b>50</b>	<b>1</b>	<b>17</b>
12-39	No diagnosi pregressa	99	21	511
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	5	0	15
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	27	4	124
	<b>Totale</b>	<b>131</b>	<b>25</b>	<b>650</b>
40-59	No diagnosi pregressa	121	58	845
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	6	0	14
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	24	6	159
	<b>Totale</b>	<b>151</b>	<b>64</b>	<b>1.018</b>
60-79	No diagnosi pregressa	411	745	2.777
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	3	4	55
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	53	62	287
	<b>Totale</b>	<b>467</b>	<b>811</b>	<b>3.119</b>
80+	No diagnosi pregressa	588	1.803	3.390
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	2	8	47
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	32	107	249
	<b>Totale</b>	<b>622</b>	<b>1.918</b>	<b>3.686</b>
<b>Totale</b>	No diagnosi pregressa	1.533	2.628	7.538
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	21	12	131
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	160	179	821
	<b>Totale</b>	<b>1.714</b>	<b>2.819</b>	<b>8.490</b>

**Tabella 6. Diagnosi di infezione di SARS-CoV-2 con ricovero in terapia intensiva entro 28 giorni per COVID-19 per fascia di età, stato vaccinale e diagnosi pregressa (periodo 3/10/2022-30/10/2022). Dati aggiornati al 30/11/2022**

Fascia di età	Diagnosi pregressa	Non vaccinato	Ultima dose < 180 gg	Ultima dose ≥ 180 gg
0-4	No diagnosi pregressa	1	0	0
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	0	0	0
	<b>Totale</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
5-11	No diagnosi pregressa	3	0	0
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	0	0	0
	<b>Totale</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
12-39	No diagnosi pregressa	6	2	14
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	1
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	0	0	3
	<b>Totale</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>18</b>
40-59	No diagnosi pregressa	10	3	50
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	3	0	11
	<b>Totale</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>61</b>
60-79	No diagnosi pregressa	15	42	135
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	2
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	2	4	12
	<b>Totale</b>	<b>17</b>	<b>46</b>	<b>149</b>
80+	No diagnosi pregressa	10	39	57
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	1	1	2
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	0	1	3
	<b>Totale</b>	<b>11</b>	<b>41</b>	<b>62</b>
<b>Totale</b>	No diagnosi pregressa	45	86	256
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	1	1	5
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	5	5	29
	<b>Totale</b>	<b>51</b>	<b>92</b>	<b>290</b>

Tabella 7. Diagnosi di infezione di SARS-CoV-2 e successivo decesso per COVID-19 entro 28 giorni per fascia di età, stato vaccinale e diagnosi pregressa (periodo 3/10/2022-30/10/2022).  
Dati aggiornati al 30/11/2022

Fascia di età	Diagnosi pregressa	Non vaccinato	Ultima dose < 180 gg	Ultima dose ≥ 180 gg
0-4	No diagnosi pregressa	1	0	0
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	0	0	0
	<b>Totale</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
5-11	No diagnosi pregressa	0	0	0
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	0	0	0
	<b>Totale</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
12-39	No diagnosi pregressa	1	0	4
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	0	0	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>5</b>
40-59	No diagnosi pregressa	7	5	30
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	0
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	2	0	6
	<b>Totale</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>36</b>
60-79	No diagnosi pregressa	54	65	266
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	0	0	4
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	4	3	34
	<b>Totale</b>	<b>58</b>	<b>68</b>	<b>304</b>
80+	No diagnosi pregressa	223	359	712
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	1	8	12
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	6	26	52
	<b>Totale</b>	<b>230</b>	<b>393</b>	<b>776</b>
<b>Totale</b>	No diagnosi pregressa	286	429	1.012
	Diagnosi pregressa 90-180 gg	1	8	16
	Diagnosi pregressa ≥ 180 gg	12	29	93
	<b>Totale</b>	<b>299</b>	<b>466</b>	<b>1.121</b>

### 3.3. Rischio di infezione e malattia severa COVID-19 stratificato per stato vaccinale, diagnosi pregressa e classe di età nel periodo 3/10/2022-30/10/2022

Nella Figura 4 sono riportati i valori stimati del rischio di infezione da SARS-CoV-2 fra il 3 e il 30 ottobre 2022 per fascia di età, stato vaccinale e pregressa diagnosi. I rischi sono anche aggiustati per sesso, regione di residenza e classe di età decennale. In generale, in tutte le fasce di età, si osserva un aumento del rischio di infezione per gli individui non vaccinati e/o senza pregressa diagnosi indipendentemente dalla fascia di età. Tra le persone non vaccinate quelle senza una pregressa infezione hanno un rischio di infezione da SARS-CoV-2 all'incirca sei volte più alto rispetto a chi ha avuto una diagnosi pregressa da almeno 180 giorni, e di venti volte maggiore rispetto a chi ha avuto una diagnosi pregressa fra 90-180 giorni. Tra le persone vaccinate che hanno ricevuto l'ultima dose da almeno 180 giorni, quelle che non hanno avuto una diagnosi pregressa, hanno un rischio di infezione di circa diciassette volte maggiore rispetto a chi ha avuto una diagnosi pregressa fra 90-180 giorni e di tre volte maggiore rispetto a chi abbia avuto una diagnosi pregressa da almeno 180 giorni. Mentre tra i vaccinati da meno di 180 giorni, chi non ha mai avuto una pregressa diagnosi risulta avere un rischio di infezione circa dodici volte più alto rispetto ai soggetti con diagnosi tra 90 e 180 giorni e due volte più alto rispetto a quelli con diagnosi da almeno 180 giorni.

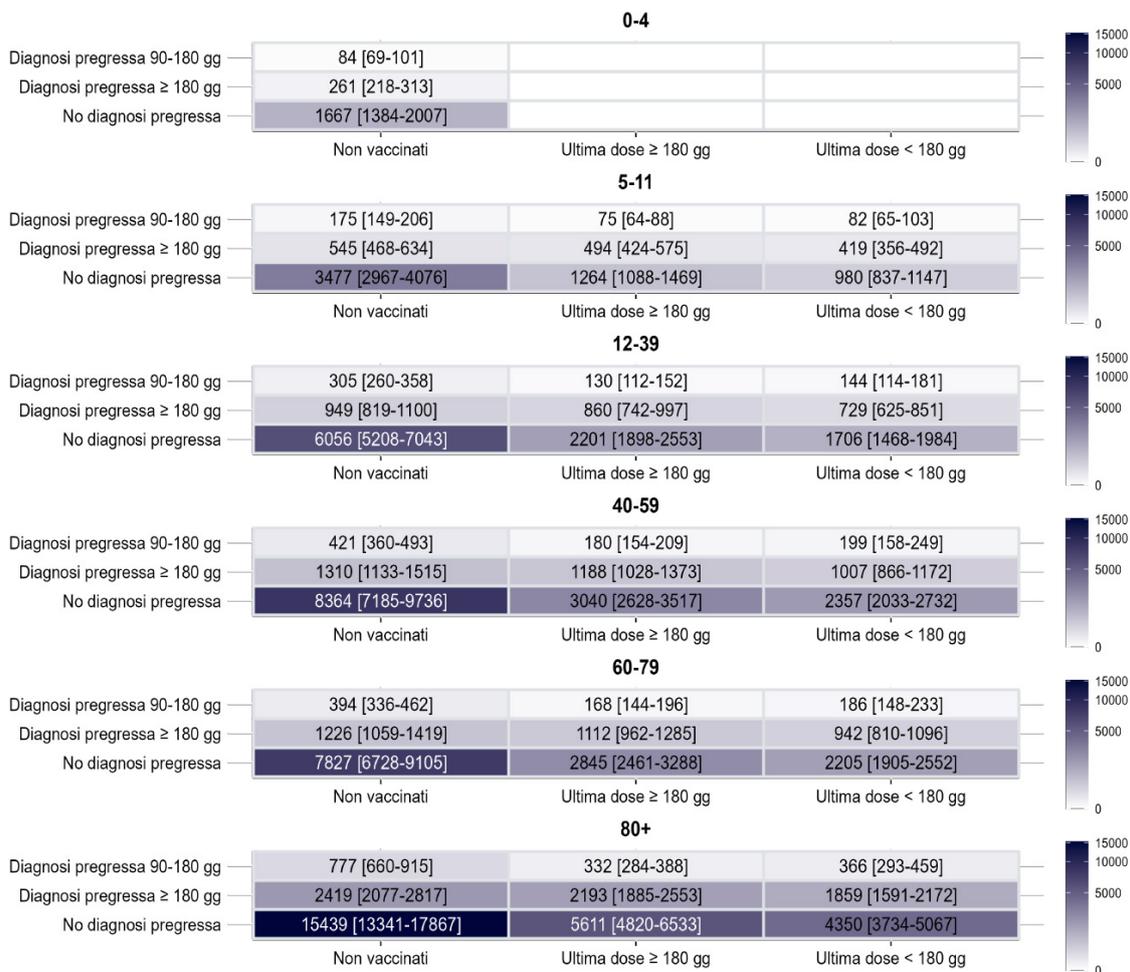


Figura 4. Rischio di infezione da SARS-CoV-2 per 100.000 [IC 95%] per fascia di età, stato vaccinale e pregressa diagnosi, periodo 3/10/2022-30/10/2022. Dati aggiornati al 30/11/2022

Indipendentemente dalla fascia di età e dai giorni intercorsi dall'ultima dose di vaccino, aver ricevuto almeno una dose di vaccino e una diagnosi di infezione fra i 90 e 180 giorni precedenti riduce di due volte il rischio di infezione rispetto al non essersi mai vaccinati e aver avuto una diagnosi di infezione fra i 90 e 180 giorni precedenti. Se si è avuta una precedente diagnosi da oltre sei mesi, il rischio di coloro che si sono vaccinati da almeno 180 giorni e da meno di 180 giorni risulta all'incirca 1,2 volte più basso rispetto a coloro che non hanno mai ricevuto una dose di vaccino. Infine, per chi non ha avuto una pregressa diagnosi il rischio di infezione nei non vaccinati è quasi quattro volte più alto rispetto a chi ha ricevuto l'ultima dose da meno di 180 giorni e di tre volte più alto rispetto a chi ha ricevuto l'ultima dose da oltre 180 giorni.

Il rischio di infezione risulta essere più basso nella popolazione più giovane (0-4 anni), mentre i valori più alti si osservano per le fasce di età 80+, 12-39 e 40-59 anni. In corrispondenza di questi due ultimi gruppi di età, le stime del rischio risultano molto vicine.

Il rischio di malattia severa (Figura 5) aumenta all'aumentare dell'età, ad esclusione della fascia 0-4 anni. Sotto i sessant'anni (0-4, 5-11, 12-39, 40-59), il rischio di malattia severa nel periodo considerato non supera mai i 4 casi per 100.000 per la popolazione con pregressa diagnosi. Nella popolazione di età 12-39 e 40-59 anni, senza pregressa diagnosi ma con almeno una dose di vaccinazione, il rischio di malattia severa stimato è rispettivamente intorno ai 7 e 10 casi per 100.000, mentre per i bambini di 5-11 anni risulta pari a 1 caso per 100.000.



**Figura 5. Rischio di malattia severa per 100.000 [IC 95%] per fascia di età, stato vaccinale e pregressa diagnosi, periodo 3/10/2022-30/10/2022. Dati aggiornati al 30/11/2022**

Per gli over 60, come atteso, si osserva un aumento del rischio di malattia severa che varia da 5 (vaccinati con almeno una dose e con recente pregressa infezione) a 416 (non vaccinato e senza diagnosi pregressa) casi per 100.000 per la fascia di età 60-79. Per gli over 80, la stima puntuale del rischio di un evento severo varia fra 42 (vaccinati con almeno una dose e con recente pregressa infezione) e 3.450 (non vaccinati e senza diagnosi pregressa) casi per 100.000.

Il rischio di malattia severa per la popolazione con età maggiore di 12 anni e senza una diagnosi pregressa di infezione da SARS-CoV-2 è approssimativamente otto volte più alta nei non vaccinati rispetto ai vaccinati. Per i non vaccinati il rischio di avere una malattia severa è minore di, rispettivamente, almeno ventinove e diciannove volte nella popolazione con diagnosi pregressa fra 90-180 giorni e da oltre 180 giorni rispetto a chi non ha mai avuto una precedente diagnosi. Nella popolazione over 60 vaccinata con un'ultima dose da oltre 180 giorni ed entro 180 giorni, il rischio di malattia severa tra coloro che hanno avuto una diagnosi pregressa tra 90 e 180 giorni prima è circa nove e dieci volte inferiore rispetto a quello tra coloro che non hanno avuto una diagnosi pregressa; se la diagnosi pregressa è avvenuta da oltre 180 giorni, il rischio si riduce di tre e quattro volte, sempre rispetto a chi non ha mai avuto una diagnosi pregressa.

Le stime del rischio relativo di infezione da SARS-CoV-2 e malattia severa per ciascuno stato vaccinale e stato di diagnosi pregressa rispetto all'aver ricevuto l'ultima dose da meno di 180 giorni e aver avuto recentemente (90-180 giorni) una diagnosi di infezione, aggiustate per fascia di età, sesso e regione, sono riportate nella Tabella 8.

**Tabella 8. Rischio relativo di diagnosi di infezione di SARS-CoV-2 e malattia severa per stato vaccinale e diagnosi pregressa (riferimento: ultima dose <180gg e diagnosi pregressa fra 90-180gg), aggiustato per fascia di età, sesso e regione (periodo 3/10/2022-30/10/2022). Dati aggiornati al 30/11/2022**

Outcome	Diagnosi pregressa	Non vaccinato	Ultima dose ≥ 180gg	Ultima dose < 180gg
<b>Infezione da SARS-CoV-2</b>	Diagnosi pregressa 90-180gg	2,1 (1,7-2,6)	0,9 (0,7-1,1)	1
	Diagnosi pregressa ≥180gg	6,6 (5,4-8,0)	6,0 (4,9-7,3)	5,1 (4,2-6,2)
	No diagnosi pregressa	42,1 (34,7-51,2)	15,3 (12,6-18,6)	11,9 (9,8-14,4)
<b>Malattia severa</b>	Diagnosi pregressa 90-180gg	2,4 (1,2-4,9)	1,2 (0,6-2,1)	1
	Diagnosi pregressa ≥180gg	4,1 (2,2-7,5)	4,1 (2,3-7,3)	2,5 (1,3-4,7)
	No diagnosi pregressa	82,6 (46,0-148,3)	10,5 (5,9-18,9)	10,1 (5,6-18,4)

### 3.4. Limiti

Il lavoro proposto presenta diversi limiti. In primo luogo, la popolazione non vaccinata e senza pregressa diagnosi è stata ottenuta per differenza utilizzando la popolazione ISTAT a gennaio 2022. Sebbene queste stime siano considerate solide, potrebbero esserci lievi scostamenti tra la stima e il numero reale di persone residenti in Italia al 17 ottobre (approssimativamente il giorno centrale del periodo di studio, 3-30 ottobre 2022), dovute principalmente alla dinamicità della popolazione. Si evidenzia inoltre che la popolazione vaccinata registrata sull'AVN potrebbe includere anche la popolazione non residente, comportando quindi una lieve sottostima della popolazione non vaccinata.

L'analisi effettuata per valutare l'effetto protettivo della vaccinazione prende in considerazione unicamente il tempo intercorso dall'ultima somministrazione, senza considerare il numero di dosi somministrate. All'interno della popolazione vaccinata è quindi presente anche la popolazione che non ha

mai completato il ciclo primario, anche se tale gruppo, al 17 ottobre 2022, rappresenta all'incirca l'1% della popolazione.

Inoltre, la mancanza di informazioni sui fattori di rischio individuali non ha permesso di considerare nelle stime alcune caratteristiche che potrebbero influenzare il rischio di infezione da SARS-CoV-2 e di esito severo di COVID-19 (ad esempio comorbidità, aspetti socio-comportamentali quali l'adesione al distanziamento fisico e altri interventi non farmaceutici).

Poiché il periodo di studio considerato è caratterizzato dalla circolazione di varianti altamente trasmissibili e dall'alta disponibilità di test "fai da te", è verosimile che ci sia stato anche un aumento della quota di persone che hanno avuto un'infezione non notificata ai sistemi di sorveglianza per motivi legati sia alla mancata diagnosi che alla "autodiagnosi". Questo fenomeno è verosimile che abbia portato alla sottostima del rischio di infezione, specialmente nella popolazione meno protetta dal vaccino o da una pregressa infezione. L'impatto delle mancate diagnosi di infezione è verosimilmente meno importante, nella valutazione del rischio di un esito severo, in quanto la mancata diagnosi è in questo caso un evento inatteso.

Nell'analisi effettuata non si considera l'interazione fra la fascia di età e la pregressa infezione. Si assume quindi, per semplicità, che l'effetto dell'immunità acquisita dall'infezione sia omogeneo in tutte le fasce di età. Tuttavia, potrebbe essere verosimile che la risposta immunitaria data dall'infezione pregressa possa variare a seconda dell'età dell'individuo.

## Conclusioni

L'analisi dei dati combinati della Sorveglianza Integrata COVID-19 e dell'Anagrafe Nazionale Vaccini ha permesso di stimare, per il periodo 3-30 ottobre 2022 (variante predominante Omicron BA.5), il rischio complessivo di infezione da SARS-CoV-2 e il rischio di una diagnosi con un esito severo a breve termine (ospedalizzazione o decesso entro i 28 giorni successivi), stratificato per fascia di età (0-4; 5-11; 12-39; 40-59; 60-79; 80+), pregressa diagnosi (no; sì, tra 90 e 180 giorni prima; sì, >180 giorni prima) e stato vaccinale (non vaccinato; vaccinato e ultima dose ricevuta da almeno 120 giorni; vaccinato e ultima dose ricevuta da meno di 120 giorni).

L'analisi riporta i seguenti risultati principali:

1. Il rischio complessivo di infezione e di malattia severa è influenzato sia dallo stato vaccinale che da infezioni pregresse (documentate attraverso una diagnosi). Il rischio assoluto di diagnosi di infezione e di malattia severa è maggiore nelle persone non vaccinate e che non hanno mai avuto una pregressa diagnosi. Per quanto riguarda il rischio di ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva o decesso, oltre all'effetto combinato di vaccinazione e pregressa infezione, come atteso, si osserva un chiaro effetto età dalla fascia di età 5-11 anni in su, con un aumento del rischio in particolare oltre i sessant'anni.
2. Il minor rischio di infezione per SARS-CoV-2 e di incorrere nella malattia severa COVID-19 si osserva nelle persone con immunità ibrida (ovvero con una combinazione tra infezione pregressa e vaccinazione), in particolare se sono passati meno di sei mesi dall'ultimo evento (vaccinazione e/o infezione pregressa).
3. Si osserva una perdita dell'effetto protettivo contro l'infezione per SARS-CoV-2 con il passare del tempo, sia per l'infezione pregressa che per la vaccinazione. Si osserva anche una diminuzione dell'effetto protettivo dell'infezione pregressa e della vaccinazione contro la malattia severa, sebbene tale perdita sia meno evidente che contro l'infezione. Si deve, però, considerare che all'interno dell'analisi sono riportati solo due intervalli temporali per valutare l'effetto del tempo sull'immunità da pregressa infezione (90-180 e oltre 180 giorni) e che, al 17 ottobre, nella popolazione suscettibile con pregressa infezione il numero mediano di giorni trascorsi è pari a 262 (range 90-970).
4. A parità di fascia di età e di condizione di pregressa infezione, in tutte le classi di età sopra i 12 anni si osserva una tendenza alla riduzione del rischio di malattia COVID-19 severa associato alla vaccinazione.

Studi effettuati in altri Paesi, che hanno analizzato lo stesso fenomeno durante il periodo Omicron, riportano risultati simili. Per esempio, studi condotti in Qatar, Paesi Bassi e Canada hanno riscontrato un ruolo protettivo sia dell'infezione pregressa, sia della vaccinazione, nel prevenire infezioni e malattia severa COVID-19 da Omicron. Questi studi concordano che l'effetto protettivo della vaccinazione e dell'infezione pregressa in concomitanza è maggiore rispetto alla protezione data dai singoli eventi [18-21]. I risultati suggeriscono anche che, sebbene la dose booster abbia aumentato notevolmente la protezione contro l'infezione da Omicron, tale protezione risulta diminuire rapidamente dopo la vaccinazione.

La massima protezione contro la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 VOC Omicron BA.5 e la malattia COVID-19 severa nella nostra popolazione si realizza quindi attraverso una immunità ibrida (ovvero tramite l'effetto combinato della vaccinazione e della pregressa infezione); tuttavia, a parità di fascia di età e di pregressa infezione, si osserva una sistematica riduzione del rischio di malattia COVID-19 severa associato

alla vaccinazione. Si evidenzia che l'interpretazione dei rischi stimati deve essere fatta considerando l'ampiezza delle classi di età e i fattori individuali non considerati nell'analisi.

Questo studio, in una fase in cui un'alta percentuale della popolazione ha avuto almeno una diagnosi pregressa di infezione, fornisce alcune informazioni utili alla valutazione attuale delle strategie di vaccinazione anti-COVID-19. In particolare, conferma che la vaccinazione resta un intervento determinante nella protezione contro gli esiti severi dell'infezione anche nelle persone che abbiano avuto una pregressa infezione. Al contempo, si osserva come l'immunità acquisita da una pregressa infezione, spesso coesistente con l'immunità acquisita attraverso la vaccinazione, contribuisca alla protezione osservata nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2 e della malattia severa COVID-19.

Vi sono alcuni elementi, tuttavia, che questo studio non esplora e che sono altrettanto importanti nella valutazione di una strategia vaccinale. Ad esempio, non è stato studiato e valutato il potenziale impatto negativo sulla salute a breve-medio-lungo termine dall'infezione e la potenziale protezione conferita dalla vaccinazione verso questi effetti; infatti non è noto, per i casi inclusi in questa analisi, se ci siano state, e quali siano state le conseguenze cliniche dell'infezione acuta superata e se in seguito si siano sviluppate sindromi ascrivibili al "long-covid" [22]. Questo aspetto acquisisce rilevanza anche in considerazione di recenti studi in letteratura che identificano una associazione tra aumento del rischio di decesso, ospedalizzazione e complicanze a carico di diversi organi e apparati in fase acuta e post-acuta e re-infezioni da SARS-CoV-2 [23].

Limitatamente agli aspetti studiati, i dati presentati supportano la validità delle più recenti indicazioni del Ministero della Salute relative alla vaccinazione anti-COVID-19, che raccomandano, in particolare, la seconda dose di richiamo con vaccino a mRNA nelle persone dai 60 anni di età e in tutti soggetti fragili, maggiormente a rischio di un esito severo della malattia in caso di infezione da SARS-CoV-2, e una ulteriore dose di richiamo ai soggetti a partire dagli 80 anni di età e agli over 60 fragili, purché sia trascorso un intervallo minimo di almeno 120 giorni dall'ultima dose di richiamo o dall'ultima infezione successiva al richiamo.

## Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Report esteso ISS – COVID-19 Sorveglianza, impatto delle infezioni ed efficacia vaccinale. Roma: ISS; 2022. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_30-novembre-2022.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_30-novembre-2022.pdf)
2. Istituto Superiore di Sanità. Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia. Roma: ISS; 2022. [https://www.iss.it/documents/20126/0/Relazione+tecnica+Flash+varianti\\_+settembre+2022.pdf/8cdf895f-ff42-f778-d4dd-a56ea40ffc2?t=1663323123123](https://www.iss.it/documents/20126/0/Relazione+tecnica+Flash+varianti_+settembre+2022.pdf/8cdf895f-ff42-f778-d4dd-a56ea40ffc2?t=1663323123123)
3. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 -22 February 2022. Edition 80. Geneva: WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--22-february-2022>
4. Global Virus Network (GVN). Perspectives Omicron: transmissibility, immune evasion, and pathogenicity. Baltimore: GVN; 2022. <https://gvn.org/omicron-transmissibility-immune-evasion-and-pathogenicity>
5. Hu J, Peng P, Cao X, Wu K, Chen J, Wang K, et al. Increased immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of concern Omicron. *Cell Mol Immunol.* 2022; 19(2): 293-5. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00836-z>
6. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant. *N Engl J Med.* 2022; 386(16): 1532-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451>
7. Mallapaty S. COVID reinfections surge during Omicron on slaughter. *Nature.* 2022 Feb 16. doi:10.1038/d41586-022-00438-3.
8. Sacco C, Petrone D, Del Manso M, Mateo-Urdiales A, Fabiani M, Bressi M, Bella A, Pezzotti P, Rota MC, Riccardo F; Italian Integrated Surveillance of COVID-19 study group. Risk and protective factors for SARS-CoV-2 reinfections, surveillance data, Italy, August 2021 to March 2022. *Euro Surveill.* 2022 May; 27(20): 2200372. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.20.2200372.
9. Sacco C, Petrone D, Del Manso M, Mateo-Urdiales A, Fabiani M, Bressi M, Bella A, Pezzotti P, Rota MC, Riccardo F; Italian Integrated Surveillance of COVID-19 study group. Risk and protective factors for SARS-CoV-2 reinfections, surveillance data, Italy, August 2021 to March 2022. *Euro Surveill.* 2022 May;27(20):2200372. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.20.2200372.
10. Fabiani M, Mateo-Urdiales A, Sacco C, Rota MC, Petrone D, Bressi M, Del Manso M, Siddu A, Proietti V, Battilomo S, Menniti-Ippolito F, Popoli P, Bella A, Riccardo F, Palamara AT, Rezza G, Brusaferrò S, Pezzotti P; Italian Integrated Surveillance of COVID-19 study group, of the Italian COVID-19 Vaccines Registry group. Relative effectiveness of a 2nd booster dose of COVID-19 mRNA vaccine up to four months post administration in individuals aged 80 years or more in Italy: A retrospective matched cohort study. *Vaccine.* 2022 Nov 14;41(1):76–84. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.013.
11. AIFA. Inserimento dell'indicazione «seconda dose booster» dei medicinali «Comirnaty» e «Spikevax» nell'elenco dei medicinali ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648. (Determina n. DG/153/2022). Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2022. [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-04-11&atto.codiceRedazionale=22A02405&elenco30giorni=true](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-04-11&atto.codiceRedazionale=22A02405&elenco30giorni=true)
12. Ministero della Salute, Avvio della somministrazione di dosi “booster” nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. Roma: Ministero della Salute; 2021. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=82953&parte=1%20&serie=null>
13. Ministero della Salute. Ulteriore estensione della platea vaccinale destinataria della dose di richiamo (“booster”) nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. Roma: Ministero della Salute; 2021. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84693&parte=1&serie=null>

14. Ministero della Salute. Estensione della raccomandazione della dose di richiamo (“booster”) a tutti i soggetti della fascia di età 12-15 anni, nell’ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. Roma: Ministero della Salute; 2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=84873&parte=1&serie=null>
15. Ministero della Salute Aggiornamento delle indicazioni sul richiamo con vaccini a RNA-bivalenti nell’ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Roma: Ministero della Salute; 2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=89651>
16. Ministero della Salute, Estensione della platea vaccinale destinataria della seconda dose di richiamo (second booster) nell’ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID19. Roma: Ministero della Salute; 2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=88043&parte=1%20&serie=null>
17. Istituto Nazionale di Statistica. I.Stat Tavole di mortalità. [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_MORTALITA1](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_MORTALITA1)
18. Ridgway JP, Tideman S, Wright B, Robicsek A. Rates of COVID-19 among unvaccinated adults with prior COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e227650.doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.7650
19. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, et al. Protection against the Omicron variant from previous SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2022;386(13):1288-90.
20. Carazo S, Skowronski DM, Brisson M, Sauvageau C, Brousseau N, Gilca R, Ouakki M, Barkati S, Fafard J, Talbot D, Gilca V, Deceuninck G, Garenc C, Carignan A, De Wals P, De Serres G. Estimated Protection of Prior SARS-CoV-2 Infection Against Reinfection With the Omicron Variant Among Messenger RNA-Vaccinated and Nonvaccinated Individuals in Quebec, Canada. *JAMA Netw Open.* 2022 Oct 3;5(10):e2236670. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36670.
21. Andeweg SP, de Gier B, Eggink D, et al. Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA.1, BA.2 and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun* 2022;13:4738. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31838-8>
22. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374. DOI:10.1136/BMJ.N1648.
23. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med.* 2022 Nov;28(11):2398-2405. doi: 10.1038/s41591-022-02051-3.