

Associazione tra prima dose booster anti-SARS-CoV-2 e vaccinazione antinfluenzale: valutazione del rischio di ricovero per COVID-19 e di decesso

First booster dose anti-SARS-CoV-2 and influenza vaccination: risk assessment of COVID-19 hospitalisation and death

Antonio Giampiero Russo,¹ Marino Faccini,² Adriano Decarli,¹ Sarah Cattaneo,³ Sara Tunesi,¹ Rossella Murtas,¹ Frida Fagandini,⁴ Walter Bergamaschi⁴

¹ UOC Epidemiologia, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

² UOC Malattie infettive, Dipartimento di prevenzione, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

³ Dipartimento farmaceutico, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

⁴ Direzione strategica, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

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

Riassunto

Introduzione: i virus influenzale e SARS-CoV-2 hanno in comune la sintomatologia respiratoria e la modalità di trasmissione. Nell'autunno 2021-inverno 2022, l'epidemia influenzale ha avuto un inizio ritardato rispetto agli anni pre-COVID-19, con tassi d'incidenza inferiori rispetto al periodo pre-pandemico. Alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 si è sovrapposta la campagna vaccinale antinfluenzale 2021-2022.

Obiettivi: valutare nella coorte dei vaccinati con anti-SARS-CoV-2 l'effetto delle diverse tempistiche di vaccinazione antinfluenzale sul rischio di ricovero ospedaliero per COVID-19 e sulla mortalità generale.

Disegno: studio di coorte prospettico.

Setting e partecipanti: soggetti di età superiore o uguale a 65 anni che afferiscono all'Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano (ATS Milano), a cui è stata somministrata la prima dose booster di vaccino anti-SARS-CoV-2 nella finestra temporale dal 01.10.2021 al 01.03.2022. Sulla base della data della vaccinazione antinfluenzale, la coorte è stata suddivisa in 4 differenti gruppi mutuamente esclusivi: 1. due vaccinazioni nella stessa seduta vaccinale; 2. vaccinazione antinfluenzale successiva alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2; 3. vaccinazione antinfluenzale precedente alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2; 4. vaccinazione antinfluenzale non effettuata. Mediante modelli di regressione di Cox, sono stati stimati gli hazard ratio (HR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) di ricovero e decesso per chi ha ricevuto la vaccinazione antinfluenzale rispetto a chi non l'ha ricevuta.

Principali misure di outcome: ricoveri ospedalieri ordinari per COVID-19 e mortalità generale.

Risultati: la coorte è composta da 618.964 soggetti che hanno ricevuto la prima dose booster del vaccino anti-SARS-CoV-2 tra il 01.10.2021 e il 01.03.2022. Il 16,3% ha ricevuto le due vaccinazioni nella stessa seduta vaccinale, l'8,5% ha ricevuto la vaccinazione antinfluenzale successivamente all'anti-SARS-CoV-2, il 33,9% precedentemente, mentre il 41,1% non l'ha effettuata. I vaccinati con prima dose booster anti-SARS-CoV-2 e antinfluenzale presentano complessivamente un HR di 0,73 (0,62-0,86) di ricovero per COVID-19 e di 0,55 (0,49-0,62) di decesso per tutte le cause rispetto ai vaccinati solo con anti-SARS-CoV-2.

Conclusioni: la vaccinazione antinfluenzale associa-

Cosa si sapeva già

- Nel corso dell'autunno 2021-inverno 2022, c'è stata una circolazione concomitante di SARS-CoV-2 e di virus influenzali.
- La vaccinazione antinfluenzale ha raggiunto una copertura superiore agli anni precedenti nella classe di età 65+ anni.
- Le somministrazioni delle vaccinazioni anti-SARS-CoV-2 e antinfluenzale sono state concomitanti.
- La vaccinazione antinfluenzale è efficace e sicura nella prevenzione di ricoveri e mortalità per sindromi influenzali nella popolazione di 65+ anni.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Utilizzando un'analisi che produce un disegno corretto per *immortal time bias*, i soggetti che hanno ricevuto sia la vaccinazione antinfluenzale sia quella anti-SARS-CoV-2 hanno una riduzione del rischio di ricovero per COVID-19 e decesso per tutte le cause rispetto ai soggetti non vaccinati con il vaccino antinfluenzale.
- Il vantaggio è rilevante indipendentemente dal momento in cui è stata somministrata la vaccinazione antinfluenzale rispetto all'anti-SARS-CoV-2.

ta alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 è legata a un aumento dell'effetto protettivo rispetto agli esiti rappresentati dai ricoveri per COVID-19 e dal decesso per tutte le cause rispetto alla sola vaccinazione anti-SARS-CoV-2. È indispensabile un ingaggio attivo della popolazione da parte del Servizio sanitario con azioni sia organizzative sia di comunicazione tese a valorizzare i benefici per la salute delle politiche vaccinali offerte in sanità pubblica.

Parole chiave: vaccinazione, anti-SARS-CoV-2, antinfluenzale, prevenzione

Abstract

Background: the influenza and SARS-CoV-2 viruses share a common respiratory symptomatology and transmission mode. COVID-19 and influenza R_0 were overlapped in the first epidemic wave. In autumn 2021-winter 2022, the influenza epidemic had a delayed onset compared to pre-COVID-19 years and lower incidence rates than in the pre-pandemic period. The SARS-CoV-2 and in-

RASSEGNE E ARTICOLI

influenza vaccination campaign overlapped in 2021-2022. **Objectives:** to evaluate in the SARS-CoV-2 vaccinated cohort the effect of different timing of influenza vaccination on hospitalizations for COVID-19 and overall mortality.

Design: prospective cohort study.

Setting and participants: subjects aged 65 years or older who were administered the first booster dose of SARS-CoV-2 vaccine between 01.10.2021 and 01.03.2022. Based on the date of influenza vaccination, subjects were divided into 4 different mutually exclusive groups were: **1.** two vaccinations in the same vaccination session; **2.** anti-influenza vaccination following the anti-SARS-CoV-2 vaccination; **3.** anti-influenza vaccination preceding the anti-SARS-CoV-2 vaccination; **4.** no anti-influenza vaccination. Using Cox regression models, hazard ratio (HR) and corresponding 95% confidence intervals (95% CI) of hospitalization and death were estimated for the influenza-vaccinated subjects compared to not vaccinated.

Main outcome measures: ordinary hospital admissions for COVID-19 and general mortality.

Results: the cohort included 618,964 subjects: 16.3% received two vaccinations in the same vaccination session, 8.5% received the influenza vaccination after the anti-SARS-CoV-2, 33.9% received it before and 41.1% did not. Those vaccinated with both anti-SARS-CoV-2 and anti-influenza had a combined HR of 0.73 (0.62-0.86) of hospitalisation for COVID-19 and 0.55 (0.49-0.62) of overall mortality compared to those vaccinated with anti-SARS-CoV-2 only.

Conclusions: influenza vaccination combined with anti-SARS-CoV-2 vaccination increases the protective effect for hospitalisations and overall mortality compared to anti-SARS-CoV-2 vaccination alone. Both organisational and communication actions aimed to promote and encourage vaccination are required.

Keywords: vaccine, anti-SARS-CoV-2, influenza vaccination, prevention

Introduzione

I virus influenzale e SARS-CoV-2 hanno in comune la sintomatologia respiratoria e la modalità di trasmissione, con un R_0^1 nella prima ondata epidemica di COVID-19 del tutto sovrapponibile a quello dell'influenza, che è andato successivamente a caratterizzarsi verso una maggiore contagiosità. In epoca pre-pandemia di SARS-CoV-2, le raccomandazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza - vaccinazione stagionale, lavaggio delle mani, utilizzo di mascherine, autoisolamento in presenza di sintomi sospetti - erano largamente disattese con livelli di immunizzazione nella popolazione over65 anni ampiamente al di sotto del livello raccomandato, cioè il 75%. Seppur con molte caratteristiche simili, i due virus hanno una patogenicità molto differente. Nel passato, in Italia, all'epidemia influenzale sono stati attribuiti circa 5-6 milioni di malati ogni anno e quasi 20.000 decessi ogni stagione;² l'epidemia di SARS-CoV-2, dopo quasi 3 anni di ondate caratterizzate da varianti a differente patogenicità, ha causato quasi 22 milioni di casi accertati e oltre 175.000 decessi complessivi nei 3 anni.

L'epidemia di SARS-CoV-2 ha profondamente modificato l'andamento dell'epidemia influenzale. La prima interazione tra le due epidemie è avvenuta nel 2020-2021 e, sebbene nell'autunno 2020 ci fosse molta preoccupazione rispetto alla circolazione contemporanea del virus influenzale e della variante delta di SARS-CoV-2, l'effettiva incidenza a livello mondiale dei virus influenzali è stata decisamente molto bassa. I dati della sorveglianza del sistema InluNet,³ ma anche quelli dell'ECDC,⁴ hanno messo in evidenza che sostanzialmente nel 2020-2021 l'epidemia stagionale influenzale non c'è stata. Parallelamente, a causa di una serie di criticità nella disponibilità dei vaccini antinfluenzali, la

campagna vaccinale è iniziata con molto ritardo, anche se ha raggiunto un livello di copertura nei soggetti over65 anni superiore a quella della stagione precedente. La ridotta circolazione dei virus influenzali nella stagione 2020-2021, tuttavia, non è da ascrivere a un aumento della copertura vaccinale, peraltro conseguito in ritardo, ma alla combinazione delle misure di lockdown, di chiusura delle attività commerciali e delle scuole, di restrizione dei viaggi internazionali e alla presenza di misure di protezione individuale rappresentate dall'utilizzo obbligatorio di mascherine e del distanziamento sociale, associate alla raccomandazione di lavarsi frequentemente le mani.

Nell'autunno 2021-inverno 2022, l'epidemia influenzale ha avuto un inizio ritardato rispetto agli anni pre-COVID-19 e tassi di incidenza superiori al 2020-2021, ma sicuramente molto inferiori a quelli dell'epidemia influenzale 2019-2020, coinvolgendo circa 6 milioni di italiani.³ Un aspetto importante da valutare è che la vaccinazione anti-SARS-CoV-2, arrivata alla terza dose di vaccino, si è sovrapposta alla campagna vaccinale antinfluenzale 2021-2022, in cui il Ministero della salute ha raccomandato per i soggetti a rischio la somministrazione con il vaccino anti-SARS-CoV-2.

Alcuni lavori recenti hanno suggerito che la vaccinazione antinfluenzale possa conferire una qualche protezione rispetto agli esiti negativi dell'infezione da SARS-CoV-2.⁵⁻⁸ A supporto, sono stati ipotizzati diversi meccanismi biologici, quali l'induzione della immunità innata⁹ e dell'immunità acquisita (*trained immunity*),¹⁰ l'interferenza virale associata al vaccino,¹¹ l'utilizzo della memoria immunologica come risposta a nuovi patogeni (*original antigenic sin*),¹² l'attivazione di una risposta aspecifica^{13,14} o il riconoscimento del SARS-CoV-2 come simile all'influenza.¹⁵ D'altro canto,

RASSEGNE E ARTICOLI

la somministrazione di entrambe le vaccinazioni nella stessa seduta vaccinale, oltre che sicura,¹⁶ è logisticamente e organizzativamente più efficiente. Date queste premesse, è interessante valutare se la somministrazione della vaccinazione antinfluenzale possa conferire una protezione aggiuntiva rispetto alla sola vaccinazione anti-SARS-CoV-2.

Obiettivo

Obiettivo di questo lavoro è di valutare, nella coorte dei vaccinati di età superiore o uguale a 65 anni con la prima dose booster di vaccino anti-SARS-CoV-2, l'effetto della vaccinazione antinfluenzale (somministrata prima, dopo o in contemporanea alla prima dose booster) sul ricovero per COVID-19 e sulla mortalità generale. Lo studio è stato condotto nella finestra temporale dal 01.10.2021 (data di inizio della somministrazione della prima dose booster anti SARS-CoV-2) al 01.03.2022 (data di inizio della somministrazione della seconda dose booster anti SARS-CoV-2).

Materiali e metodi

La popolazione inclusa nello studio è stata descritta in due studi precedenti^{17,18} ed è rappresentata dalla popolazione assistita dall'Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano (ATS Milano) e residente nelle province di Milano e Lodi di età uguale o superiore a 65 anni e in vita al 01.10.2021.

Dalla popolazione sono stati esclusi tutti i soggetti residenti in RSA, in quanto la campagna vaccinale ha un'organizzazione differente rispetto al resto della popolazione residente in ATS. Inoltre, al fine di disegnare uno studio che non avesse problemi sulla definizione dell'assegnazione alla vaccinazione COVID-19 ed evitare possibili effetti confondenti dati dalla immunità ibrida,¹⁹ sono stati esclusi tutti i soggetti che erano stati casi di COVID-19 prima di ricevere la prima dose booster.

I soggetti sono stati poi seguiti dall'inclusione nello studio (assistiti e residenti nell'ATS Milano in vita al 01.10.2021) fino al termine dell'osservazione (01.03.2022). Le informazioni derivate dalla Nuova anagrafe regionale (NAR) degli assistiti sono state integrate con informazioni provenienti dal sistema di georeferenziazione permanente, sviluppato e mantenuto dalla Unità di epidemiologia di ATS Milano, che consente di includere informazioni derivate dal Censimento della popolazione e delle abitazioni del 2011, in particolare, l'indice di deprivazione calcolato sulla base della sezione di censimento. La presenza di comorbidità è stata ricavata utilizzando la Banca dati assistito (BDA) del paziente cronico^{20,21} creata secondo le linee guida e l'algoritmo di Regione Lombardia.

La base anagrafica del precedente studio è stata integrata con il flusso vaccinale e sono stati selezionati solo i soggetti che nella finestra temporale dello studio (01.10.2021-01.03.2022) si sono sottoposti alla prima dose booster.

I casi di COVID-19 e la relativa data di diagnosi sono stati individuati tra il 01.10.2021 e il 01.03.2022 mediante i dati del sistema informativo dei soggetti positivi a un tampone della Regione Lombardia. Questo ha reso possibile posizionare la storia vaccinale rispetto alla malattia di ciascun paziente inserito nella coorte. In questo modo, la coorte è stata suddivisa in 4 gruppi mutuamente esclusivi:

1. due vaccinazioni nella stessa seduta vaccinale (booster e antinfluenzale);
2. vaccinazione antinfluenzale successiva alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2;
3. vaccinazione antinfluenzale precedente alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2;
4. vaccinazione antinfluenzale non effettuata.

I ricoveri ospedalieri per COVID-19 durante i cinque mesi di follow-up sono stati identificati integrando il flusso dei ricoveri ospedalieri (SDO) aggiornato a maggio 2022, utilizzando le codifiche specifiche di COVID-19, con il flusso dedicato alimentato dagli ospedali che rileva tutti i nuovi ricoveri per COVID-19 con frequenza giornaliera, aggiornato quotidianamente con i nuovi accessi. Al fine di limitare le analisi ai soli *outcome* sfavorevoli dovuti all'infezione da SARS-CoV-2, sono stati esclusi i ricoveri ordinari di pazienti per cui il COVID-19 non era la causa primaria di ricovero.

Lo stato in vita è stato aggiornato periodicamente – con un ritardo di circa una settimana – grazie all'integrazione delle anagrafi comunali con l'anagrafe degli assistiti.

Utilizzando l'integrazione complessiva di tutte le fonti descritte, mediante record linkage deterministico tramite un codice univoco anonimizzato, a ogni paziente sono stati associati lo stato in vita e il ricovero in degenza ordinaria per COVID-19 (aggiornato al 01.03.2022) avvenuti successivamente alla vaccinazione con prima dose booster durante il follow-up. Come data di censura è stato considerato il primo evento occorso tra la fine di follow-up o il decesso. Per le sole analisi relative al ricovero, nel caso il ricovero sia avvenuto prima della vaccinazione antinfluenzale, il tempo di osservazione è stato censurato alla data di ricovero.

Il tempo al ricovero ordinario e al decesso sono stati analizzati utilizzando modelli di regressione di Cox, che valuta l'esposizione aggiustando per genere, età (inclusa in classi quinquennali e con la categoria di riferimento composta da tutti i soggetti di età 65-69 anni), stato socioeconomico, cittadinanza e numero di co-

RASSEGNE E ARTICOLI

morbidity rilevate dalla BDA di Regione Lombardia.^{20,21} Considerando che la coorte è stata reclutata al 01.10.2021, giorno in cui iniziava la vaccinazione anti-SARS-CoV-2, e che il 04.10.2021 iniziava la vaccinazione antinfluenzale, si è usato un approccio con *delayed entry* alla data della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 (in modo da evitare il cosiddetto *immortal time bias*) e si è tenuto conto della dipendenza temporale della vaccinazione antinfluenzale rispetto a quella per il COVID. Le stime degli effetti sono espresse in termini di *hazard ratio* (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

Risultati

La coorte è composta da 618.964 soggetti che hanno ricevuto la prima dose booster del vaccino anti-SARS-CoV-2 tra il 01.10.2021 e il 01.03.2022 e che non erano stati casi di COVID-19 in precedenza: al 01.01.2022, il 97% dei soggetti della coorte aveva ricevuto la prima dose booster.

Sulla base della data della vaccinazione antinfluenzale, la coorte è risultata così composta:

1. 101.230 (16,3%) soggetti con due vaccinazioni nella stessa seduta vaccinale;
2. 52.924 (8,5%) soggetti con vaccinazione antinfluenzale successiva alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2;
3. 209.935 (33,9%) soggetti con vaccinazione antinfluenzale precedente alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2;
4. 254.875 (41,1%) soggetti che non hanno effettuato la vaccinazione antinfluenzale.

La copertura nella campagna vaccinale antinfluenzale 2021-2022 dei soggetti di età maggiore o uguale a 65 anni, in questa popolazione aderente alla prima dose booster anti-SARS-CoV-2, è stata quindi del 59%.

La tabella 1 mostra la distribuzione delle caratteristiche sociodemografiche dei 4 gruppi di popolazione. Il gruppo dei non vaccinati e di chi ha effettuato la vaccinazione antinfluenzale prima ha una maggiore prevalenza di donne, è più giovane (in media di 5 anni) e presenta una minore presenza di comorbidità rispetto a chi ha effettuato la vaccinazione sincrona o in un momento successivo. Il gruppo che non ha effettuato la vaccinazione antinfluenzale ha una maggiore prevalenza di stranieri.

La tabella 2 mostra la distribuzione delle principali cronicità, confermando che tutte le singole patologie croniche sono meno rappresentate nel gruppo dei non vaccinati con l'antinfluenzale. Al contempo, i soggetti con comorbidità hanno una maggiore percentuale sia di vaccinazioni sincrone sia di quelle asincrone rispetto ai soggetti senza vaccinazione.

Sulla coorte in studio, è stato valutato il rischio di ricovero per COVID-19 e la mortalità per tutte le cause.

L'HR calcolato mediante il modello di Cox multivariato, corretto per l'*immortal time bias* (tabella 3), produce una stima per i ricoveri per COVID-19 di 0,73 (0,62-0,86) – la stima *biased* dell'HR è di 0,71 (0,67-0,75). Per i decessi per tutte le cause, la stima rispetto ai vaccinati solo con anti-SARS-CoV-2 è di 0,55 (0,49-0,62), confrontata con la stima *biased* di 0,65 (0,61-0,70).

Il confronto, utilizzando la suddivisione della coorte in quattro gruppi e quale categoria di riferimento i non vaccinati con antinfluenzale, mostra andamenti simili di riduzione del rischio, uniformi nel gruppo dei vaccinati, indipendentemente da quando è avvenuta la vaccinazione antinfluenzale rispetto alla prima dose booster. L'analisi stratificata per presenza o assenza di comorbidità mostra che le condizioni croniche non rappresentano un modificatore di effetto, essendo sostanzialmente le stime molto simili a parità di tutti gli altri confondenti. Tuttavia, si osservano, nel gruppo senza comorbidità, stime non significative rispetto alla protezione per i ricoveri per COVID-19.

Discussione

Questo studio mette in evidenza come la vaccinazione antinfluenzale associata alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 incrementi l'effetto protettivo rispetto agli esiti rappresentati dai ricoveri per COVID-19 e dal decesso per tutte le cause. Il beneficio per i gruppi con vaccinazione antinfluenzale, indipendentemente dai tempi in cui la vaccinazione antinfluenzale è avvenuta rispetto a quella anti-SARS-CoV-2, è importante e mostra una riduzione delle ospedalizzazioni per COVID-19 (HR 0,73; IC95% 0,62-0,86) e della mortalità (HR 0,55; IC95% 0,49-0,62) di circa il 30%-40% e aggiunge ulteriori informazioni all'intricato scenario dello sviluppo di politiche vaccinali in sanità pubblica. In letteratura, sono presenti diversi lavori che mettono in evidenza una diminuzione di ospedalizzazioni e mortalità nella popolazione vaccinata con antinfluenzale.⁵⁻⁸ In un recente lavoro, Hosseini-Moghaddam et al.²⁴ rilevano una diminuzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per COVID-19 nella popolazione vaccinata con l'antinfluenzale, rilevando come questo possa essere collegato all'*healthy vaccinee bias*. Tuttavia, non sono presenti valutazioni relative agli effetti congiunti delle vaccinazioni a livello di popolazione. L'unico studio presente, condotto su poche decine di operatori sanitari, ha messo in luce un incremento della risposta mediata dai linfociti T con memoria immunitaria specifica per SARS-CoV-2 nei soggetti vaccinati per l'influenza stagionale.²² Un altro studio includente 64 soggetti a cui è stato somministrato il vaccino combinato BNT162b2 e antinfluenzale non ha messo in evidenza differenze negli eventi avversi o nei livelli di anticorpi anti-Spike.²³

RASSEGNE E ARTICOLI

Caratteristiche	Antinfluenzale sincrona		Antinfluenzale successiva		Antinfluenzale precedente		No antinfluenzale		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere										
Uomini	46.367	45,8	23.436	44,3	90.858	43,3	107.127	42,0	267.788	43,3
Donne	54.863	54,2	29.488	55,7	119.077	56,7	147.748	58,0	351.176	56,7
Classe di età										
Media - mediana (SD)	80,4-82,0 (7,4)		79,6-81,0 (7,5)		75,2-74,0 (6,5)		75,5-74,0 (7,4)		76,5-76,0 (7,5)	
[65,70)	11.699	11,6	6.755	12,8	44.001	21,0	68.403	26,8	130.858	21,1
[70,75)	11.909	11,8	8.031	15,2	61.074	29,1	61.278	24,0	142.292	23,0
[75,80)	11.772	11,6	7.086	13,4	58.486	27,9	49.348	19,4	126.692	20,5
[85,90)	35.673	35,2	16.978	32,1	26.261	12,5	41.247	16,2	120.159	19,4
[90,95)	20.608	20,4	9.640	18,2	13.112	6,2	22.854	9,0	66.214	10,7
95+	9.569	9,5	4.434	8,4	7.001	3,3	11.745	4,6	32.749	5,3
ASST										
Milano	51.483	50,9	21.108	39,9	67.243	32,0	100.251	39,3	240.085	38,8
Rhodense	14.449	14,3	7.003	13,2	32.289	15,4	35.763	14,0	89.504	14,5
Ovest Milano	7.256	7,2	7.418	14,0	34.555	16,5	35.671	14,0	84.900	13,7
Nord Milano	5.950	5,9	4.915	9,3	19.276	9,2	21.976	8,6	52.117	8,4
Melegnano	15.334	15,1	9.707	18,3	41.836	19,9	44.090	17,3	110.967	17,9
Lodi	6.758	6,7	2.773	5,2	14.736	7,0	17.124	6,7	41.391	6,7
Indice di deprivazione										
Molto agiato	26.072	25,8	12.779	24,1	45.452	21,7	55.070	21,6	139.373	22,5
Agiato	19.386	19,2	10.743	20,3	43.040	20,5	49.778	19,5	122.947	19,9
Nella media	17.916	17,7	10.325	19,5	42.558	20,3	49.128	19,3	119.927	19,4
Deprivato	17.570	17,4	9.583	18,1	39.211	18,7	47.079	18,5	113.443	18,3
Molto deprivato	18.179	18,0	8.486	16,0	35.251	16,8	46.901	18,4	108.817	17,6
Missing	2.107	2,1	1.008	1,9	4.423	2,1	6.919	2,7	14.457	2,3
Cittadinanza										
Italiana	99.699	98,5	52.499	99,2	207.494	98,8	246.883	96,9	606.575	98,0
Straniera	1.531	1,5	425	0,8	2.441	1,2	7.992	3,1	12.389	2,0
Comorbidità										
Nessuna	16.132	15,9	8.035	15,2	41.413	19,7	74.113	29,1	139.693	22,6
1	23.330	23,0	12.268	23,2	54.895	26,1	67.944	26,7	158.437	25,6
2	21.109	20,9	11.364	21,5	44.378	21,1	47.589	18,7	124.440	20,1
3	16.615	16,4	8.770	16,6	30.793	14,7	30.094	11,8	86.272	13,9
4+	24.044	23,8	12.487	23,6	38.456	18,3	35.135	13,8	110.122	17,8
Totale	101.230		52.924		209.935		254.875		618.964	

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione della ATS di Milano di età uguale o superiore a 65 anni con terza dose vaccinale anti-SARS-CoV-2 per vaccinazione antinfluenzale.

Table 1. Characteristics of the ATS Milan population over 65 years of age with third anti-SARS-CoV-2 vaccine dose according to influenza vaccination.

RASSEGNE E ARTICOLI

Patologie	Antinfluenzale sincrona		Antinfluenzale successiva		Antinfluenzale precedente		No antinfluenzale		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Trapiantati										
Assente	100.954	99,7	52.634	99,5	209.562	99,8	254.347	99,8	617.497	99,8
Presente	276	0,3	290	0,5	373	0,2	528	0,2	1.467	0,2
Immunocompromessi										
Assente	99.524	98,3	51.775	97,8	207.621	98,9	251.745	98,8	610.665	98,7
Presente	1.706	1,7	1.149	2,2	2.314	1,1	3.130	1,2	8.299	1,3
Malattie autoimmuni										
Assente	99.836	98,6	51.969	98,2	207.254	98,7	251.806	98,8	610.865	98,7
Presente	1.394	1,4	955	1,8	2.681	1,3	3.069	1,2	8.099	1,3
Diabete										
Assente	82.812	81,8	43.919	83,0	176.930	84,3	221.207	86,8	524.868	84,8
Presente	18.418	18,2	9.005	17,0	33.005	15,7	33.668	13,2	94.096	15,2
Iipertensione										
Assente	34.645	34,2	17.748	33,5	81.890	39,0	123.417	48,4	257.700	41,6
Presente	66.585	65,8	35.176	66,5	128.045	61,0	13.1458	51,6	361.264	58,4
Infezione renale cronica/Dialisi										
Assente	98.049	96,9	51.143	96,6	205.380	97,8	250.032	98,1	604.604	97,7
Presente	3.181	3,1	1.781	3,4	4.555	2,2	4.843	1,9	14.360	2,3
BPCO										
Assente	93.280	92,1	48.788	92,2	194.525	92,7	242.592	95,2	579.185	93,6
Presente	7.950	7,9	4.136	7,8	15.410	7,3	12.283	4,8	39.779	6,4
Neurologiche										
Assente	98.101	96,9	51.580	97,5	205.848	98,1	249.749	98,0	605.278	97,8
Presente	3.129	3,1	1.344	2,5	4.087	1,9	5.126	2,0	13.686	2,2
Cirrosi										
Assente	100.477	99,3	52.565	99,3	208.707	99,4	253.438	99,4	615.187	99,4
Presente	753	0,7	359	0,7	1.228	0,6	1.437	0,6	3.777	0,6
Malattie infiammatorie croniche intestinali										
Assente	100.296	99,1	52.405	99,0	207.919	99,0	253.034	99,3	613.654	99,1
Presente	934	0,9	519	1,0	2.016	1,0	1841	0,7	5.310	0,9
Cardiopatie										
Assente	69.304	68,5	36.333	68,7	156.887	74,7	202.831	79,6	465.355	75,2
Presente	31.926	31,5	16.591	31,3	53.048	25,3	52.044	20,4	153.609	24,8
Vasculopatia arteriosa										
Assente	98.208	97,0	51.416	97,2	205.017	97,7	249.857	98,0	604.498	97,7
Presente	3.022	3,0	1.508	2,8	4.918	2,3	5.018	2,0	14.466	2,3
Scompenso cardiaco										
Assente	94.283	93,1	49.557	93,6	200.301	95,4	245.063	96,2	589.204	95,2
Presente	6.947	6,9	3.367	6,4	9.634	4,6	9.812	3,8	29.760	4,8
Vasculopatie cerebrali										
Assente	95.804	94,6	50.335	95,1	201.804	96,1	245.599	96,4	593.542	95,9
Presente	5.426	5,4	2.589	4,9	8.131	3,9	9.276	3,6	25.422	4,1
Totale	101.230		52.924		209.935		254.875		618.964	

Tabella 2. Distribuzione delle principali comorbidità della popolazione della ATS di Milano di età uguale o superiore a 65 anni con terza dose vaccinale anti-SARS-CoV-2 per vaccinazione antinfluenzale.

Table 2. Distribution of main comorbidities in the ATS Milan population over 65 years of age with third anti-SARS-CoV-2 vaccine dose according to influenza vaccination.

RASSEGNE E ARTICOLI

Stato vaccinale	Ricoveri per COVID-19		Decessi per tutte le cause	
	Eventi/giorni (10 ³)	HR (IC95%)	Eventi/giorni (10 ³)	HR (IC95%)
Vaccinazione antinfluenzale				
Non effettuata	1.795/18.242,3	1#	1.294/18.263,8	1#
Sincrona	1.315/10.793,0	0,74 (0,62-0,89)	930/10.811,3	0,56 (0,49-0,63)
Successiva	570/5.677,0	0,55 (0,42-0,72)	396/5.685,0	0,40 (0,33-0,48)
Precedente	1.065/14.993,3	0,64 (0,53-0,76)	672/15.009,4	0,47 (0,41-0,54)
Nessuna comorbidità**				
Vaccinazione antinfluenzale				
Non effettuata	181/4.986,9	1#	132/4.989,0	1#
Sincrona	93/1.647,6	0,92 (0,62-1,38)	60/1.649,1	0,39 (0,24-0,65)
Successiva	34/824,1	0,91 (0,50-1,65)	19/824,7	0,18 (0,08-0,41)
Precedente	70/2.871,4	0,75 (0,50-1,12)	36/2.872,6	0,29 (0,17-0,50)
Almeno una comorbidità**				
Vaccinazione antinfluenzale				
Non effettuata	1.614/13.255,5	1#	1.162/13.274,8	1#
sincrona	1.222/9.145,4	0,74 (0,61-0,89)	870/9.162,2	0,60 (0,52-0,68)
successiva	536/4853,0	0,55 (0,41-0,72)	377/4.860,3	0,44 (0,36-0,53)
precedente	995/1.2121,9	0,64 (0,53-0,77)	636/12.136,8	0,51 (0,44-0,59)
Vaccinazione antinfluenzale				
No	1.795/18.242,3	1#	1.294/18.263,8	1#
Si	2.950/31.463,8	0,73 (0,62-0,86)	1.998/31.505,7	0,55 (0,49-0,62)

* modelli di Cox aggiustati per genere, età (classi quinquennali), stato socioeconomico e cittadinanza (italiana vs straniera), numero di comorbidità e che includono nel modello il delayed entry alla data della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 e la vaccinazione antinfluenzale come variabile dipendente dal tempo / Cox models adjusted for gender, age (five-year classes), socioeconomic status, and citizenship (Italian vs foreign), number of comorbidities. Cox models included delayed entry at the date of anti-SARS-CoV-2 vaccination and influenza vaccination as a time-dependent variable in the model

** nel modello non è incluso il termine numero di comorbidità / the number of comorbidities is not included in the model

categoria di riferimento / reference category

Tabella 3. Hazard ratio* (HR) e corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC95%) di ricovero per COVID-19 e decesso per tutte le cause per stato vaccinale al 01.03.2022 nella popolazione al di sopra dei 65 anni sottoposta a terza dose vaccinale anti-SARS-CoV-2.

Table 3. Hazard ratio* (HR) and corresponding 95% confidence intervals (CI95%) of hospitalisation for COVID-19 and death from all causes by vaccine status at 01.03.2022 in the population over 65 years of age receiving a third anti-SARS-CoV-2 vaccine dose.

I virus influenzali e SARS-COV-2 sono simili per sintomatologia e patogenicità (soprattutto per quanto si riferisce alle nuove varianti virali SARS-CoV-2), ma attualmente differenti per contagiosità in quanto le nuove varianti SARS-CoV-2 sono maggiormente contagiose rispetto al virus influenzale; anche in considerazione del fatto che la diffusione dei due virus avviene nella stessa finestra temporale, le campagne vaccinali devono necessariamente coesistere e integrarsi.

Basandosi su informazioni derivate da un singolo ospedale, Pascucci et al. (2022)²⁵ provano a delineare gli scenari relativi alla copertura e ai trend della vaccinazione antinfluenzale nell'era COVID-19 nei lavoratori sanitari e mettono in luce importanti decrementi della copertura nella stagione dell'epidemia influen-

zale 2021-2022 rispetto a quella del 2020-2021, oltre all'assenza di variazioni nella copertura antinfluenzale prima e dopo la pandemia di COVID-19. Ne concludono che, una volta passata la fase acuta dell'emergenza, a cui può essere attribuito l'incremento delle vaccinazioni antinfluenzali nella stagione 2020-2021, gli operatori sanitari sembrano essere riluttanti alla vaccinazione antinfluenzale. Questo fenomeno può essere ascrivibile alla mancanza di una solida cultura preventiva tra gli operatori sanitari.

Fermo restando il dato incontestabile della mancanza di una cultura preventiva vaccinale, anche dovuta alla poca capacità del sistema di comunicare e alla confusione legata a visioni differenti sulla efficacia dei vaccini, quello che sicuramente si sta rile-

RASSEGNE E ARTICOLI

vando, pur a fronte di diversi problemi interpretativi, è che la popolazione che si vaccina ha caratteristiche sociodemografiche, comportamentali e di carico di condizioni croniche specifiche che ne condiziona la ripartizione in gruppi a diversificata evoluzione in termini di outcome rilevati.^{17,18,26} Attualmente, siamo solo in grado di cogliere a posteriori gli effetti di queste differenze, anche se i tempi di queste valutazioni, grazie alla disponibilità di informazioni nei sistemi informativi sanitari, si stanno decisamente accorciando rendendone quasi possibile l'utilizzo contestuale per modulare le campagne informative e di reclutamento attivo. I limiti a questa nuova possibilità sono rappresentati principalmente dai tempi di pubblicazione – in quanto qualsiasi evidenza deve essere oggetto di un processo di *peer review* e utilizzare dati senza una revisione accreditata è moralmente accettabile – e dalle normative sulla privacy che spesso impediscono alla sanità pubblica di raggiungere i target esclusi su cui le azioni tempestive avrebbero una maggiore efficacia in termini spesso di riduzione di mortalità.

Questo tipo di studio può presentare distorsioni legate a possibili *bias* nella selezione della popolazione. In questo contesto, si è cercato di limitare la possibile distorsione selezionando la coorte al fine di minimizzare l'entità di simile *bias*. Infatti, la popolazione in studio è costituita da soggetti in gran parte attenti alla strategia vaccinale per ridurre gli effetti del COVID-19, che si è già sottoposta a 3 differenti vaccinazioni, in un clima informativo e anche politico molto controverso in cui la comunicazione rispetto alla vaccinazione risultava contraddittoria. Il confronto viene fatto all'interno di una coorte di soggetti che, per convinzione o per costrizione, si sono vaccinati e lo hanno fatto a fronte di un elemento di forte pressione (centinaia di migliaia di ricoveri e decessi). Che l'epidemia influenzale, invece, sia considerata un elemento di pressione non altrettanto forte è rappresentato dal fatto che in questa coorte selezionata e ingaggiata, ma comunque di popolazione, la copertura vaccinale raggiunge il 59% – rispetto al 55% di copertura 65+ nel 2019/2022²⁷ –, pur essendo all'interno dei livelli essenziali di assistenza definiti dal Ministero e avendo un target del 75%. L'aver considerato solo i ricoveri per COVID-19, inoltre, ha minimizzato il *bias* dovuto a una diversa capacità nei due gruppi di individuare i casi di ricovero per COVID-19 in soggetti ricoverati per altri motivi. Inoltre,

va sottolineato che l'esclusione per disegno dei soggetti ricoverati presso le RSA e di coloro che avevano già contratto il COVID-19 può costituire un limite alla generalizzabilità dello studio. Si sottolinea, inoltre, che i diversi setting vaccinali sono composti da popolazioni diverse per caratteristiche socioeconomiche, fragilità ed età: questi fattori sono anche associati agli esiti in studio e non tenerne conto in sede di analisi può produrre stime distorte.

Un elemento informativo, invece, molto importante è che l'effetto di riduzione dei ricoveri e di mortalità è da attribuirsi all'aggiunta della vaccinazione antinfluenzale a quella anti-SARS-CoV-2 che in letteratura ha evidenze di vantaggio in coorti molto selezionate (cardiopatici gravi, oncologici in trattamento).²⁸⁻³⁰ Che l'effetto sia legato all'attivazione di popolazioni di linfociti T che intervengono sulla progressione dell'infezione da SARS-CoV-2 riducendo gli effetti del COVID-19 o che sia legata alla riduzione degli effetti dell'infezione da virus influenzale non è una risposta che questo studio può dare.

Conclusioni

L'occasione di poter sviluppare strategie vaccinali coerenti per aumentare il vantaggio a livello di popolazione rispetto a gravi *outcome* è la conclusione più rilevante di questo lavoro. Perdere ulteriori frazioni di popolazione anziana, già duramente colpita dall'epidemia di SARS-CoV-2, a causa delle difficoltà che il sistema della prevenzione rileva nell'aumentare l'adesione a programmi vaccinali di cui è noto il vantaggio, come per esempio l'antinfluenzale, rappresenta una criticità rilevante e necessita di un'attenta riflessione. I risultati di questo lavoro portano a suggerire che, avendo a disposizione vaccini efficaci e sicuri, è strategico costruire l'immunità a livello di popolazione in maniera articolata per poter ottenere un guadagno in termini di salute. A tal fine, è indispensabile un ingaggio attivo della popolazione da parte del Servizio sanitario con azioni sia organizzative sia di comunicazione tese a valorizzare gli ormai indiscutibili benefici per la salute delle politiche vaccinali offerte in sanità pubblica.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

RASSEGNE E ARTICOLI

Bibliografia

1. Tunesi S, Murtas R, Riussi A et al. Describing the epidemic trends of COVID-19 in the area covered by Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan. *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6) Suppl 2:95-103.
2. Rosano A, Bella A, Gesualdo F et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis* 2019;88:127-34.
3. EpiCentro. InFluNet – Sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influnet> (ultimo accesso: 08.09.2022)
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza - Annual Epidemiological Report for 2020-2021. 26.08.2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2020-2021> (ultimo accesso: 08.09.2022)
5. Wang R, Liu M, Liu J. The Association between Influenza Vaccination and COVID-19 and Its Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Vaccines (Basel)* 2021;9(5):529.
6. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med* 2021;26(4):192-93.
7. Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol* 2021;93(1):64-65.
8. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *MedRxiv* 2020. Pubblicato online: 26.06.2020. doi: 10.1101/2020.06.24.20129817
9. Lee S, Ryu JH. Influenza Viruses: Innate Immunity and mRNA Vaccines. *Front Immunol* 2021;12:710647.
10. Pawlowski C, Puranik A, Bandi H et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. *Sci Rep* 2021;11(1):4741.
11. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):CD006207.
12. Rijkers GT, van Overveld FJ. The "original antigenic sin" and its relevance for SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccination. *Clin Immunol Commun* 2021;1:13-16.
13. Mosaddeghi P, Shahabinezhad F, Dorvash M, Goodarzi M, Negahdaripour M. Harnessing the non-specific immunogenic effects of available vaccines to combat COVID-19. *Hum Vaccines Immunother* 2021;17(6):1650-61.
14. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control* 2021;49(6):694-700.
15. Prompetcha E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38(1):1-9.
16. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021;398(10318):2277-87.
17. Russo AG, Tunesi S, Consolazio D, Decarli A, Bergamaschi W. Evaluation of the anti-COVID-19 vaccination campaign in the Metropolitan Area of Milan (Lombardy Region, Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2021;45(6):568-79.
18. Russo AG, Murtas R, Tunesi S, Decarli A, Bergamaschi W. Boosters and time from the last anti-COVID-19 vaccine dose: lead public health choices by real-time epidemiological assessment. *Epidemiol Prev* 2022;46(1-2):34-46.
19. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis* 2022;22(6):781-90.
20. Regione Lombardia. Attivazione della presa in carico dei pazienti cronici e fragili: DGR n. X/6164 del 30.01.17 "Governo della domanda". Disponibile all'indirizzo: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/attuazione-della-riforma-sociosanitaria-lombarda/avvio-presa-carico-pazienti-cronici-fragili/dgr2017-6164-avvio-presa-carico-pazienti-cronici-fragili>
21. Regione Lombardia. Avvio del percorso di presa in carico dei pazienti cronici e fragili: DGR n. X/7655 del 28.12.17. Disponibile all'indirizzo: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/attuazione-della-riforma-sociosanitaria-lombarda/dgr2017-7655-avvio-presa-carico-cronici/dgr2017-7655-avvio-presa-carico-cronici>
22. Pallikkuth S, Williams E, Pahwa R, Hoffer M, Pahwa S. Association of Flu specific and SARS-CoV-2 specific CD4 T cell responses in SARS-CoV-2 infected asymptomatic health care workers. *Vaccine* 2021;39(41):6019-24.
23. Baj A, Dalla Gasperina D, Focosi D et al. Safety and immunogenicity of synchronous COVID19 and influenza vaccination. *J Clin Virol Plus* 2022;2(3):100082.
24. Hosseini-Moghaddam SM, He S, Calzavara A, Campitelli MA, Kwong JC. Association of Influenza Vaccination With SARS-CoV-2 Infection and Associated Hospitalization and Mortality Among Patients Aged 66 Years or Older. *JAMA Netw Open* 2022;5(9):e2233730.
25. Pascucci D, Nurchis MC, Lontano A et al. Flu and COVID-19 Vaccination: What Happens to the Flu Shot When the Campaigns Overlap? Experience from a Large Italian Research Hospital. *Vaccines (Basel)* 2022;10(6):976.
26. Russo AG, Decarli A, Valsecchi MG. Strategy to identify priority groups for COVID-19 vaccination: A population-based cohort study. *Vaccine* 2021;39(18):2517-25.
27. EpiCentro. Coperture della vaccinazione antinfluenzale in Italia. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/coperture-vaccinali> (ultimo accesso: 03.10.2022)
28. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD005050.
29. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2):CD008983.
30. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD002733.