

Riduzione degli outcome sfavorevoli dovuti all'infezione da COVID-19 su una popolazione ad alto rischio: valutazione di un intervento informativo mediante chiamata attiva da parte dei medici di medicina generale

Reduction of adverse outcome due to COVID-19 infection in a high-risk population: evaluation of an informative intervention through active call by General Practitioners

Antonio Giampiero Russo,¹ Marino Faccini,² Antonio Riussi,¹ Anna Lambertini,² Sara Tunesi,¹ Sabrina Senatore,² Rossella Murtas,¹ Frida Fagandini,³ Adriano Decarli,¹ Walter Bergamaschi³

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

² UOC medicina preventiva nelle comunità, Malattie infettive, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

³ Direzione strategica, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

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

Riassunto

Introduzione: attualmente sono state sviluppate strategie vaccinali e di accesso al trattamento farmacologico dei casi di COVID-19 basate sull'identificazione di soggetti a rischio di sviluppare outcome sfavorevoli. Durante la prima onda epidemica non erano, invece, disponibili trattamenti o strategie terapeutiche per ridurre gli outcome sfavorevoli nei pazienti a rischio.

Obiettivi: presentare i risultati, con un follow-up a 15 mesi, di un intervento sviluppato presso l'Agenzia per la tutela della salute di Milano (ATS Milano), basato sulla chiamata attiva da parte dei medici di medicina generale (MMG) ai soggetti con condizioni a rischio di sviluppare outcome sfavorevoli in caso di infezione da COVID-19.

Disegno: intervento di popolazione.

Setting e partecipanti: sono stati identificati 127.292 assistiti dell'ATS di Milano di età maggiore o uguale a 70 anni e con comorbidità associate a un aumento del rischio di decesso a causa dell'infezione da COVID-19. Mediante un sistema informativo specifico, sono stati forniti ai MMG gli elenchi dei propri assistiti a rischio con l'indicazione di chiamarli attivamente per informarli rispetto ai rischi della malattia, alle misure di prevenzione non farmacologica e alle cautele nei contatti con famigliari e altre persone. Il protocollo non prevedeva alcun intervento specifico di tipo clinico, ma solo un intervento informativo/formativo.

Principali misure di outcome: alla fine di maggio 2020, erano stati contattati 48.613 soggetti sui 127.292 identificati. Sono stati stimati gli hazard ratio (HR) di infezione, ricovero in ospedale e decesso a 3 e 15 mesi dall'intervento, utilizzando modelli di Cox corretti per i confondenti disponibili.

Risultati: i due gruppi (pazienti trattati ovvero contattati dal MMG e non contattati) non differiscono per genere e distribuzione per classe di età, prevalenza di patologie specifiche e indice di Charlson. I pazienti contattati hanno una maggiore propensione alla vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica e presentano una maggiore prevalenza di malattie croniche e un maggiore accesso a trattamenti farmacologici rispetto ai pazienti non contattati. Nel gruppo di pazienti non contattati, l'HR di infezione da COVID-19 è di 3,88 (IC95% 3,48-4,33) a 3 mesi e di 1,28 (IC 95% 1,23-1,33) a 15 mesi; per i ricoveri per COVID-19 è di 2,66 (IC95% 2,39-2,95) a 3 mesi e 1,31 (IC95% 1,25-1,37) a 15 mesi; per la mortalità totale di 2,52 (IC95% 2,35-2,72) a 3 mesi e 1,23 (IC95% 1,19-1,27) a 15 mesi dall'inclusione nella coorte.

Conclusioni: i risultati di questo studio mostrano una ridu-

Cosa si sapeva già

- L'epidemia di COVID-19 ha avuto un grande impatto in termini di ospedalizzazioni e mortalità, soprattutto nella popolazione più fragile.
- Allo scoppio dell'epidemia (marzo 2020), non erano disponibili trattamenti o strategie terapeutiche per ridurre outcome sfavorevoli.
- Tra marzo e maggio 2020, nell'ATS di Milano è stato sviluppato un intervento basato sulla chiamata dei medici di medicina generale verso i pazienti a rischio, che si è rivelato efficace nel ridurre gli outcome sfavorevoli nel breve periodo.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Il follow-up a 3 e 15 mesi mostra una riduzione della mortalità nel gruppo dei soggetti contattati rispetto al gruppo dei non contattati.
- L'analisi dell'andamento degli hazard ratio delle due coorti nell'anno successivo mostra andamenti sovrapponibili, indicando che il vantaggio termina con la fine del lockdown nazionale.
- In situazione pandemica e in assenza di trattamenti, è necessario sviluppare modelli specifici di presa in carico e interventi rapidi che coinvolgano la sanità territoriale.

zione di ospedalizzazioni e decessi e supportano la necessità di sviluppare, in caso di eventi correlati a epidemie o pandemie che producono esiti sfavorevoli sulla popolazione, modelli specifici di presa in carico basati su sistemi di stratificazione opportunamente adattati alla situazione, al fine di tutelare la salute della popolazione. Lo studio presenta alcuni limiti: non è randomizzato; presenta bias di selezione (gli assistiti identificati erano quelli più in contatto con i MMG); l'intervento è basato sul fornire indicazioni di protezione e distanziamento a un gruppo ad alto rischio, per il quale non era noto nel marzo 2020 il possibile beneficio; l'aggiustamento utilizzato non è in grado di controllare completamente il confondimento. Tuttavia, lo studio consente di sviluppare alcune riflessioni generali, fra le quali l'importanza dell'epidemiologia del territorio nello sviluppo di sistemi informativi e nell'utilizzo di metodi che permettano di tutelare al meglio la salute della popolazione.

Parole chiave: COVID-19, epidemiologia, intervento non farmacologico

Abstract

Introduction: currently, individuals at risk of adverse outcomes for COVID-19 can access to vaccination and pharmacological interventions. But, during the first epidemic wave, there were no treatments or therapeutic strategies available to reduce adverse outcomes in patients at risk.

Objectives: to assess the impact of an intervention at 15-month follow-up developed by the Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan (ATS Milan) based on telephone triage and consultation by the General Practitioners (GPs) for patient with high-risk for adverse outcomes.

Design: intervention on population.

Methods: a total of 127,292 patients in the ATS aged ≥ 70 years and with comorbidities associated with an increased risk of dying from COVID-19 infection were identified. Using a specific information system, patients were assigned to their GPs for telephone triage and consultation. GPs inform them about the risks of the disease, non-pharmacological prevention measures, and precautions in contacts with family members and other persons. No specific clinical intervention was carried out, only an information/training intervention was performed.

Main outcome measures: by the end of May 2020, 48.613 patients had been contacted and 78.679 had not been contacted. Hazard Ratios (HRs) of infection hospitalisation and death at 3 and 15 months were estimated using Cox regression models adjusted by confounder.

Results: no differences in gender, age class distribution, prevalence of specific diseases, and Charlson Index were found between the two groups (treated such as called patients and not called). Called patients had a higher propensity for influenza and antipneumococcal vaccination and have more comorbidities and greater access to pharmacological therapies. Non-called patients have a greater risk for COVID-19 infection: HR was 3.88 (95%CI 3.48-4.33) at 3 months and 1.28 (95%CI 1.23-1.33) at 15 months; for COVID-19 hospitalization HR was 2.66 (95%CI 2.39-2.95) at 3 months and 1.31 (95%CI 1.25-1.37) at 15 months; for overall mortality HR was 2.52 (95%CI 2.35-2.72) at 3 months and 1.23 (95%CI 1.19-1.27) at 15 months.

Conclusions: the results of this study show a reduction in hospitalization and deaths and support, in case of pandemic events, the implementation of new care strategies based on adapted stratification systems in order to protect the population's health. This study presents some limits: it is not randomized; a selection bias is present (called patients were those most in contact with the GPs); the intervention is indication-based (on march 2020, the actual benefit of protection and distancing for high-risk groups was unclear), and the adjustment is not able to fully control for confounding. However, this study points out the importance to develop information systems and improve methods to best protect the health of the population in setting of territorial epidemiology.

Keywords: COVID-19, epidemiology, non-pharmaceutical intervention

Introduzione

In Italia, la prima diagnosi accertata di infezione da COVID-19 è avvenuta nella ATS di Milano a febbraio 2020.¹⁻³ Ad oggi, nell'area metropolitana di Milano sono stati tracciati oltre 1.000.000 di casi ed è stato rilevato un eccesso di circa 12.000 decessi per tutte le cause nel biennio 2020-2021 rispetto alla media degli anni 2016-2019,¹ corrispondente a un eccesso di mortalità del 35%.⁴

Nel marzo 2020, mentre l'epidemia si stava progressivamente diffondendo nella popolazione, non erano disponibili trattamenti di riferimento (né a livello ospedaliero né a livello di medicina territoriale); gli ospedali venivano progressivamente saturati da casi ricoverati con sintomatologia specifica e le rianimazioni per il supporto vitale dei casi con impegno polmonare massivo o con sindrome infiammatoria.

L'evoluzione di questo scenario, dopo quasi tre anni, è decisamente più articolata, data la progressiva diffusione di un programma vaccinale che ha ridotto la frequenza degli outcome più sfavorevoli,^{5,6} la circolazione di varianti caratterizzate da una sintomatologia completamente diversa e più lieve⁷ (anche grazie ai vaccini) e dall'accesso a trattamenti con anticorpi monoclonali e a farmaci antivirali che riducono gli effetti dell'infezione.⁸

Nella complessa e articolata storia di questa epidemia, l'utilizzo di presidi di protezione individuale anche all'aperto, il lavaggio delle mani e il distanzia-

mento hanno rappresentato elementi centrali, la cui efficacia è stata oggetto di valutazioni e discussioni. Dal marzo 2020 a oggi, queste misure di protezione individuale sono diventate oggetto di utilizzo comune tra la popolazione, innestandosi nella cultura, nelle evidenze e nella normativa di legge, diventando quasi l'unico elemento certo e non più discutibile.

Nel marzo 2020, le indicazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS)⁹ rispetto all'utilizzo di presidi e al distanziamento erano quelle adottate per le malattie trasmissibili, ma la popolazione e i professionisti della sanità, per la prima volta, si trovavano a dover affrontare nel concreto questo tema, non avendo mai avuto un'istruzione in tal senso. Basti considerare l'approccio sanitario all'epidemia influenzale che ogni anno è basato sulla sola campagna di vaccinazione e non sul controllo dell'affollamento dei luoghi pubblici, inclusi il pronto soccorso, sul distanziamento sociale e/o l'utilizzo di presidi. Durante l'epidemia, invece, ci siamo resi conto che queste misure hanno contribuito a ridurre drasticamente la circolazione del virus influenzale nella popolazione in tutto il mondo e ad azzerarne quasi la circolazione durante l'epidemia influenzale 2020-2021.¹⁰

Nel marzo 2020, giorno dopo giorno, era evidente l'impatto importante e progressivo dell'epidemia sulla popolazione dell'ATS di Milano e, in assenza di evidenze scientifiche che potessero indirizzare la scelta di intervento, guidati dalla sentita necessità di dover

RASSEGNE E ARTICOLI

intraprendere un'azione di contrasto alla diffusione del virus, ci si è affidati a un'intuizione epidemiologica e al buon senso medico nell'attuazione di un intervento di prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 basato sulla chiamata telefonica dei medici di medicina generale (MMG) ai pazienti a rischio, di tipo informativo rispetto alle modalità del contagio, a come ridurre e ai rischi dell'infezione, rivolto alla popolazione più esposta agli effetti dell'epidemia.

Materiali e metodi

Lo studio è stato descritto in un lavoro precedente.¹¹ In sintesi, sono stati identificati 127.735 soggetti, di età superiore ai 70 anni, portatori di almeno una delle condizioni di cronicità che sin dall'inizio dell'epidemia erano state identificate e associate a un incremento del rischio di decedere a seguito dell'infezione da COVID-19: demenze, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, malattie valvolari, insufficienza renale cronica e una neoplasia invasiva diagnosticata negli ultimi 2 anni.^{12,13} Occorre ricordare che in Lombardia il primo lockdown è iniziato il giorno 08.03.2020; il giorno successivo è stato esteso a tutto il territorio nazionale e il 22 marzo la chiusura è stata estesa anche alle attività produttive non essenziali e strategiche. Tramite l'estensione di un applicativo utilizzato per notificare i casi COVID-19 e i relativi contatti stretti, a partire dal 13.03.2020 ai medici di medicina generale e ai sindaci dei 193 Comuni di cui si compone ATS sono stati segnalati tutti gli assistiti con le caratteristiche cliniche sopra definite.

A ciascun MMG veniva chiesto di contattare telefonicamente l'assistito per fornirgli indicazioni specifiche sulla necessità, viste le condizioni cliniche di fragilità, di indossare la mascherina, di limitare i contatti personali con parenti e specialmente con persone esterne, di prestare molta attenzione ai contatti quando era fuori casa limitando il più possibile le uscite; contemporaneamente, si davano informazioni sull'assistenza agli anziani che non potessero fare la spesa o procurarsi i farmaci grazie all'ingaggio dei servizi sociali dei comuni. Non è stata data alcuna indicazione specifica circa indicazioni cliniche da fornire, lasciando al MMG la libertà di relazionarsi per cambiamenti di terapia o altre indicazioni cliniche richieste dalla situazione specifica del paziente. L'intervento è stato condotto nel periodo compreso tra il 13.03.2020 e il 15.04.2020 e aveva sostanzialmente finalità formative e informative e, dove necessario, di supporto sociale in collaborazione con i Comuni. Informazioni più dettagliate sono contenute nell'articolo che analizza i risultati a breve termine dell'intervento e che riportano, nel dettaglio, informazioni relative alla definizione dei criteri di selezione e alla definizione delle cova-

riate individuali.¹¹ L'adesione da parte dei MMG è stata libera e non sono stati previsti interventi di rinforzo per il loro reclutamento. I MMG registravano, su un apposito applicativo web, il questionario che riportava esclusivamente l'elenco delle indicazioni da fornire al paziente rispetto alle misure di distanziamento e di protezione individuale ed eventuali criticità di bisogni sociali emerse nel corso della telefonata. In questo lavoro, per pazienti contattati si intendono coloro che hanno avuto il colloquio telefonico con il MMG.

Variabili di outcome

La finestra temporale dell'analisi, il cui inizio era stato definito il 13.01.2020, è stata estesa dal 31.05.2020 al 31.05.2021 al fine di valutare gli effetti dell'intervento a un anno dalla conclusione del primo studio, per un totale di 15 mesi di osservazione dall'inizio dello studio.

Quindi, sono stati definiti 3 diversi periodi di analisi:

- **periodo 1** (dal 01.03.2020 al 31.05.2020): per riprodurre le analisi già effettuate precedentemente su flussi anagrafici ora consolidati);
- **periodo 2** (dal 01.06.2020 al 31.05.2021): per valutare gli esiti con un anno di follow-up;
- **periodo 3 complessivo** (dal 01.03.2020 al 31.05.2021): per valutazione l'intero periodo di osservazione.

L'infezione da COVID-19 è stata identificata utilizzando il tracciato record dei soggetti positivi a COVID-19 della Regione Lombardia, utilizzando un tampone molecolare per SARS-CoV-2 o un tampone antigenico quando introdotto come criterio per la diagnosi (da circolare del Ministero della salute del settembre 2020).¹⁴ I ricoveri con diagnosi di COVID-19 sono stati identificati mediante il sistema delle schede di dimissione ospedaliera attraverso i codici specifici per causa principale o per altre diagnosi. La mortalità per tutte le cause è stata costruita utilizzando l'anagrafe degli assistiti che in Lombardia viene periodicamente sincronizzata con il Ministero delle finanze (MEF). Per la mortalità specifica per causa derivata dal Registro nominativo delle cause di morte (ReNCaM) dell'ATS di Milano, un ulteriore punto di fine osservazione è stato posto al 31.12.2020, in quanto sono attualmente disponibili i dati relativi al 2020, mentre il 2021 è ancora in fase di consolidamento. L'analisi della mortalità specifica per causa tra i due gruppi è stata condotta confrontando la distribuzione per i raggruppamenti della causa principale di decesso, includendo il nuovo raggruppamento rappresentato dalla mortalità specifica per COVID-19.

Estensione dello studio ai familiari conviventi

Mediante *record linkage* a una base dati integrativa specifica resa disponibile dai Sistemi informativi del

RASSEGNE E ARTICOLI

Comune di Milano (che rendeva disponibile sia il codice di famiglia sia il grado di parentela) e utilizzando lo stesso disegno dello studio originale, è stato possibile identificare, per la sola popolazione di Milano, tutti i familiari conviventi dei soggetti inclusi nello studio. Al fine di confrontare l'occorrenza degli stessi *outcome* tra assistiti contattati dal MMG e assistiti non contattati, sono stati confrontati gli *outcome* di infezione per COVID-19, ricovero e mortalità tra i parenti dei soggetti contattati vs i parenti dei soggetti non contattati. Al fine di rendere maggiormente confrontabili i due disegni dello studio, sono stati esclusi i parenti di età inferiore ai 70 anni e i nuclei di conviventi composti da un solo soggetto. L'ipotesi che viene valutata con questa estensione dello studio è se l'intervento formativo/informativo sviluppato dal MMG sul caso indice avesse raggiunto anche i familiari.

Analisi di sensibilità

Per utilizzare un disegno maggiormente controllato per il potenziale *bias* dovuto al mancato contatto da parte del medico, perché il soggetto risultava morto o ricoverato, è stata sviluppata un'analisi basata sull'adesione dei medici secondo l'approccio *intention-to-treat*. Sono stati, quindi, identificati i medici aderenti definiti come i MMG che avevano chiamato più di un paziente e sono stati considerati tutti i loro assistiti, indipendentemente se contattati o meno, come trattati, mentre tutti i medici rimanenti (e conseguentemente tutti i loro assistiti) sono stati considerati come non trattati.

Analisi statistica

Il tempo al tampone positivo, al ricovero per COVID-19 e al decesso per tutte le cause è stato trattato utilizzando modelli di Cox multivariati corretti per genere, età, numero di trattamenti farmacologici e indice di Charlson. Gli effetti sono stati misurati in termini di *hazard ratio* (HR) con relativi intervalli di confidenza al 95%. Inoltre, è stata confrontata la distribuzione della mortalità specifica per causa tra i tre scenari temporali.

Risultati

Lo studio originario includeva 127.735 soggetti: 48.625 contattati dai MMG e 79.110 non contattati. Con l'estensione a un anno del follow-up e l'aggiornamento dell'anagrafe di riferimento, 12 soggetti in carico a MMG aderenti e non contattati e 431 in carico a MMG non aderenti sono stati esclusi dallo studio, poiché emigrati fuori regione durante il follow-up. Per tutti era mancante qualsiasi informazione sulle variabili di *outcome*. La coorte utilizzata per questo studio è rappresentata quindi da 127.292 soggetti: 48.613 contattati e 78.679 non contattati; di questi ultimi, 31.613

in carico a medici aderenti e 47.066 in carico a medici non aderenti.

In tabella 1 viene riportata la distribuzione delle variabili sociodemografiche, di accesso alle vaccinazioni e ai trattamenti e descrittive dello stato di salute in termini di comorbidità o esenzioni specifiche. Confrontando la distribuzione dei soggetti stratificata per le covariate incluse nell'analisi, i due gruppi non differiscono per genere e classe di età, numero di comorbidità, prevalenza di patologie specifiche e indice di Charlson. Differiscono, invece, per propensione alla vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica e presentano un maggiore accesso ai trattamenti farmacologici. Inoltre, il gruppo dei contattati presenta complessivamente un maggiore carico di patologie.

Decessi per tutte le cause

Le figure 1A e 1B presentano graficamente l'andamento dei decessi nei 15 mesi di osservazione, mostrando l'andamento dei casi giornalieri e il tasso per 1.000 soggetti calcolato nelle due popolazioni. È evidente che l'eccesso è concentrato nel primo periodo e che le due coorti presentano andamenti del tutto sovrapponibili nell'anno di follow-up successivo. L'andamento della mortalità cumulativa (figure 2A e 2B) mette in evidenza che le due coorti presentano una mortalità differente determinata esclusivamente dal primo periodo, dove si concentra l'incremento, mentre decorrono parallele nel resto del periodo di osservazione. Per la mortalità cumulativa non è presente nessuno scalino determinato dagli andamenti epidemici, ma le due curve mostrano incrementi giornalieri costanti in tutto il periodo di osservazione. Le funzioni di rischio – stimate dai modelli multivariati di Cox – mostrano che gli incrementi giornalieri sono localizzati nel primo periodo nella coorte dei non contattati. Gli andamenti risultano poi sostanzialmente uguali con la seconda ondata epidemica, che ha avuto rischi dimezzati rispetto alla prima. In tabella 2 sono riportate le distribuzioni degli eventi e le stime derivate dai modelli di Cox per la mortalità totale: HR è 2,52 (IC95% 2,35-2,72) nel periodo 1, 1,00 (IC95% 0,97-1,04) nel periodo 2 e 1,23 (IC95% 1,19-1,27) nel periodo 3 complessivo. La mortalità specifica per causa (tabella 3) sottolinea che la mortalità proporzionale per COVID-19 è più elevata nel gruppo di non contattati nel periodo 1 e nel periodo 3 complessivo, mentre nel periodo 2 le mortalità proporzionali sono paragonabili.

Infezioni da COVID-19

La valutazione delle infezioni da COVID-19 è presentata graficamente nelle figure 1C e 1D, che mostrano gli andamenti nei 2 scenari considerati: durante

RASSEGNE E ARTICOLI

Variabile	Pazienti contattati		Pazienti non contattati		Totale	
	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)
Classe d'età (anni)						
70-74	9.370	(19,30)	16.014	(20,40)	25.384	(19,90)
75-80	10.499	(21,60)	17.295	(22,00)	27.794	(21,80)
80-84	12.775	(26,30)	20.471	(26,00)	33.246	(26,10)
85-90	9.859	(20,30)	15.545	(19,80)	25.404	(20,00)
90+	6.110	(12,60)	9.354	(11,90)	15.464	(12,10)
Genere						
Uomini	23.801	(49,00)	38.511	(48,90)	62.312	(49,00)
Donne	24.812	(51,00)	40.168	(51,10)	64.980	(51,00)
Indice di deprivazione						
Molto agiato	10.731	(22,10)	16.469	(20,90)	27.200	(21,40)
Agiato	9.328	(19,20)	14.583	(18,50)	23.911	(18,80)
Nella media	8.874	(18,30)	14.568	(18,50)	23.442	(18,40)
Deprivato	9.232	(19,00)	14.694	(18,70)	23.926	(18,80)
Molto deprivato	10.070	(20,70)	17.645	(22,40)	27.715	(21,80)
Missing	378	(0,80)	720	(0,90)	1.098	(0,90)
Vaccinazione antinfluenzale						
Non aderente	16.983	(34,90)	34.443	(43,80)	51.426	(40,40)
Aderente	31.636	(65,10)	44.236	(56,20)	75.872	(59,60)
Vaccinazione antipneumococcica						
Non aderente	41.619	(85,60)	70.300	(89,40)	111.919	(87,90)
Aderente	6.994	(14,40)	8.379	(10,60)	15.373	(12,10)
Patologie cardiovascolari						
Assente	9.955	(20,50)	18.764	(23,80)	28.719	(22,60)
Presente	38.658	(79,50)	59.915	(76,20)	98.573	(77,40)
Diabete						
Assente	36.965	(76,00)	60.321	(76,70)	97.286	(76,40)
Presente	11.648	(24,00)	18.358	(23,30)	30.006	(23,60)
Insufficienza renale cronica						
Assente	42.285	(87,00)	69.319	(88,10)	111.604	(87,70)
Presente	6.328	(13,00)	9.360	(11,90)	15.688	(12,30)
BPCO						
Assente	38.008	(78,20)	62.820	(79,80)	100.828	(79,20)
Presente	10.605	(21,80)	15.859	(20,20)	26.464	(20,80)
Malattia infiammatoria intestinale						
Assente	46.712	(96,10)	75.716	(96,20)	122.428	(96,20)
Presente	1.901	(3,90)	2.963	(3,80)	4.864	(3,80)
Patologie autoimmuni						
Assente	45.340	(93,30)	73.705	(93,70)	119.045	(93,50)
Presente	3.273	(6,70)	4.974	(6,30)	8.247	(6,50)
Tumori in fase attiva						
Assente	34.650	(71,30)	57.087	(72,60)	91.737	(72,10)
Presente	13.963	(28,70)	21.592	(27,40)	35.555	(27,90)
Numero di comorbidità						
Monopatologici	10.872	(22,40)	15.937	(20,30)	26.809	(21,10)
2-3 patologie	29.322	(60,30)	46.467	(59,10)	75.789	(59,50)
4+	7.125	(14,70)	12.106	(15,40)	19.231	(15,10)
Tumori in fase attiva						
0	37.165	(76,50)	60.287	(76,60)	97.452	(76,60)
1	4.119	(8,50)	6.850	(8,70)	10.969	(8,60)
2	2.018	(4,20)	3.226	(4,10)	5.244	(4,10)
3	849	(1,70)	1.363	(1,70)	2.212	(1,70)
4	232	(0,50)	380	(0,50)	612	(0,50)
5+	4.230	(8,70)	6.573	(8,40)	10.803	(8,50)

Tabella 1. Caratteristiche dei soggetti inclusi nelle coorti di pazienti di MMG aderenti e non aderenti.

Table 1. Characteristics of the subjects divided into the 2 cohorts (participating and non-participating GPs).

RASSEGNE E ARTICOLI

Variabile	Pazienti contattati		Pazienti non contattati		Totale	
	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)
Terapia farmacologica						
Pauciterapie	4.753	(9,80)	9.382	(11,90)	14.135	(11,10)
Politerapie	19.036	(39,20)	31.634	(40,20)	50.670	(39,80)
Iperterapie	24.824	(51,10)	37.663	(47,90)	62.487	(49,10)
Invalità 100%						
Assente	46.709	(96,10)	75.096	(95,40)	121.805	(95,70)
Presente	1.904	(3,90)	3.583	(4,60)	5.487	(4,30)
Esenzione per patologia rara						
Presente	2.338	(4,80)	3.765	(4,80)	6.103	(4,80)
Assente	46.275	(95,20)	74.914	(95,20)	121.189	(95,20)
Totale	48.613	(100,00)	78.679	(100,00)	127.292	(100,00)

Tabella 1. Caratteristiche dei soggetti inclusi nelle coorti di pazienti di MMG aderenti e non aderenti.

Table 1. Characteristics of the subjects divided into the 2 cohorts (participating and non-participating GPs).

il periodo dell'intervento, il gruppo non contattato presenta l'andamento dell'epidemia come casi e tassi della popolazione generale. Nel periodo di follow-up, invece, l'andamento nei due gruppi è perfettamente identico e presenta una crescita molto più importante di eventi nella seconda ondata epidemica. L'incidenza cumulativa di eventi in figura 2C presenta un secondo scalino in corrispondenza dell'estate 2020, dove, a seguito del primo lockdown e delle caratteristiche del primo virus circolante, l'incidenza nella popolazione aveva subito un sostanziale decremento seguito da un picco nella seconda ondata epidemica. L'andamento delle funzioni di hazard (figura 2D) mettono graficamente in luce gli stessi andamenti nel periodo di follow-up, mostrando che i tassi giornalieri della seconda ondata sono stati molto elevati, ma con andamenti sovrapponibili nelle due coorti. Per l'infezione da COVID-19, HR è di 3,88 (IC95% 3,48-4,33) nel periodo 1, di 1,00 (IC95% 0,96-1,05) nel periodo 2 e di 1,28 (IC95% 1,23-1,33) per l'intero periodo di studio (tabella 4).

Ricoveri per COVID-19

Il confronto degli andamenti dei ricoveri per COVID-19 e dei tassi giornalieri nelle due coorti sono presentati nelle figure 1E e 1F. Anche per i ricoveri è evidente che gli eccessi si concentrano nel periodo di studio, mentre nel periodo di follow-up gli andamenti sono assolutamente sovrapponibili.

L'incidenza cumulativa di ricoveri (figura 2E) mostra andamenti paralleli delle due curve, mentre l'andamento delle funzioni di rischio giornaliera (figura 2F) mette in evidenza che gli scostamenti tra contattati e non contattati siano presenti esclusivamente nel periodo di conduzione dello studio, che gli andamenti nel follow-up sono stati identici e che l'entità del rischio tra prima e seconda ondata sono molto simili.

HR per i ricoveri per COVID-19 è di 2,66 (IC95% 2,39-2,95) nel periodo 1, di 1,05 (IC95% 0,99-1,10) nel periodo 2 e di 1,31 (IC95% 1,25-1,37) per l'intero periodo di osservazione (tabella 5).

Analisi di sensibilità

La tabella 6 riporta i risultati dell'analisi di sensibilità che confronta i trattati definiti secondo un approccio *intention-to-treat*. Nel complesso, 80.226 pazienti (di cui 48.613 contattati e 31.613 non contattati) erano in carico ai 1.132 medici aderenti e 47.066 pazienti erano in carico ai MMG non aderenti. Le stime prodotte nel periodo 1 (periodo di intervento) presentano un'attenuazione degli effetti, mantenendo la stessa direzione delle stime che ripropone l'analisi condotta sull'intera coorte. L'analisi per il periodo 2 mette in evidenza la permanenza di un modesto incremento di rischio per mortalità e ricoveri per i pazienti afferenti a medici non aderenti al progetto.

Analisi sui famigliari conviventi

L'utilizzo dei flussi provenienti dall'anagrafe di Milano ha permesso di identificare 5.542 parenti del gruppo di soggetti contattati e 7.791 parenti di soggetti non contattati di età superiore a 70 anni. L'analisi della mortalità totale nel periodo 1 di studio mostra un rischio di decedere di 1,32 (IC95% 0,94-1,86) per i parenti del gruppo non contattato, di 0,90 (IC95% 0,75-1,08) nel periodo di follow-up e 0,98 (IC95% 0,84-1,15) sull'intero periodo di studio.

L'analisi della mortalità totale nel periodo 1 di studio riporta un rischio di decedere di 1,32 (IC95% 0,94-1,86) per i parenti del gruppo non contattato, di 0,90 (IC95% 0,75-1,08) nel periodo di follow-up e 0,98 (IC95% 0,84-1,15) sull'intero periodo di studio. La valutazione del rischio di infezione da COVID-19 è di 1,03 (IC95% 0,73-1,46) a 3 mesi, 1,05 (IC95% 0,92-1,21) nei 15

RASSEGNE E ARTICOLI

Caratteristiche	PERIODO 1 01.03.2020-31.05.2020				PERIODO 2 01.06.2020-31.05.2021				PERIODO 3 01.03.2020-31.05.2021				
	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	
	Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati		
Classe d'età (anni)													
70-74	92 / 840.059	344 / 1.421.640	1,00#	483 / 3.298.055	767 / 5.583.038	1,00#	575 / 4.138.114	1.111 / 7.004.678	1,00#				
75-80	130 / 940.483	489 / 1.527.566	1,27 (1,12-1,44)	696 / 3.658.664	1.140 / 5.934.187	1,33 (1,24-1,43)	826 / 4.599.147	1.629 / 7.461.753	1,32 (1,24-1,40)				
80-84	179 / 1.143.458	840 / 1.795.140	1,79 (1,60-2,00)	1.224 / 4.376.001	1.864 / 6.835.101	1,93 (1,81-2,06)	1.403 / 5.519.459	2.704 / 8.630.241	1,89 (1,79-2,00)				
85-90	234 / 878.268	909 / 1.348.350	2,72 (2,44-3,04)	1.412 / 3.258.908	2.111 / 4.961.086	3,08 (2,88-3,28)	1.646 / 4.137.176	3.020 / 6.309.486	2,99 (2,82-3,16)				
90+	270 / 540.542	868 / 793.526	5,00 (4,47-5,59)	1.407 / 1.874.003	2.023 / 2.730.001	5,78 (5,41-6,17)	1.677 / 2.414.545	2.891 / 3.523.527	5,57 (5,27-5,90)				
Genere													
Maschi	484 / 2.124.823	1.937 / 3.354.088	1,00#	2.757 / 8.007.273	4.161 / 12.611.527	1,00#	3.241 / 10.132.096	6.098 / 15.965.615	1,00#				
Femmine	421 / 2.217.987	1.513 / 3.532.134	0,69 (0,65-0,74)	2.465 / 8.458.358	3.744 / 13.431.886	0,74 (0,71-0,76)	2.886 / 10.676.345	5.257 / 16.964.020	0,73 (0,71-0,75)				
Terapia farmacologica													
No	51 / 426.030	264 / 830.601	1,00#	308 / 1.658.047	639 / 3.215.538	1,00#	359 / 2.084.077	903 / 4.046.139	1,00#				
Politerapie	255 / 1.704.209	995 / 2.791.907	1,04 (0,92-1,18)	1.611 / 6.570.275	2.676 / 10.715.001	1,17 (1,09-1,25)	1.866 / 8.274.484	3.671 / 13.506.908	1,13 (1,07-1,21)				
Iperterapie	599 / 2.212.571	2.191 / 3.263.714	1,69 (1,51-1,90)	3.303 / 8.237.309	4.590 / 12.112.874	1,66 (1,55-1,78)	3.902 / 10.449.880	6.781 / 15.376.588	1,67 (1,57-1,77)				
Indice di Charlson													
0	510 / 3.326.517	1.991 / 5.313.469	1,00#	3.320 / 12.792.614	5.126 / 20.384.836	1,00#	3.830 / 16.119.131	7.117 / 25.698.305	1,00#				
1	119 / 366.507	475 / 588.951	1,89 (1,73-2,07)	604 / 1.348.674	955 / 2.153.474	1,59 (1,51-1,68)	723 / 1.715.181	1.430 / 2.742.425	1,66 (1,59-1,74)				
2+	276 / 649.786	984 / 983.802	2,44 (2,28-2,61)	1.298 / 2.324.343	1.824 / 3.505.103	1,98 (1,90-2,07)	1.574 / 2.974.129	2.808 / 4.488.905	2,10 (2,02-2,17)				
Decessi													
	905 / 4.342.810	3.450 / 6.886.222	2,52 (2,35-2,72)	5.222 / 16.465.631	7.905 / 26.043.413	1,00 (0,97-1,04)	6.127 / 20.808.441	11.355 / 32.929.635	1,23 (1,19-1,27)				

Categoria di riferimento: contattati / Reference category: contacted patients

Tabella 2. Hazard ratio e rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) della mortalità, per periodo, tra pazienti contattati e non contattati.

Table 2. Mortality hazard ratio and respective 95% confidence intervals, by period, between contacted and non-contacted patients.

RASSEGNE E ARTICOLI

Cause di decesso	PERIODO 1 01.03.2020-31.05.2020						PERIODO 2 01.06.2020-31.05.2021						PERIODO 3 01.03.2020-31.05.2021					
	Contattati		Non contattati		Totale		Contattati		Non contattati		Totale		Contattati		Non contattati		Totale	
	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)
Malattie infettive	18	(2,00)	74	(2,10)	92	(2,10)	100	(3,10)	154	(3,20)	254	(3,20)	118	(2,90)	228	(2,80)	346	(2,80)
Neoplasie	196	(21,70)	604	(17,50)	800	(18,40)	712	(22,40)	1.008	(21,20)	1.720	(21,70)	908	(22,20)	1.612	(19,70)	2.520	(20,50)
Malattie del sangue	5	(0,60)	11	(0,30)	16	(0,40)	18	(0,60)	25	(0,50)	43	(0,50)	23	(0,60)	36	(0,40)	59	(0,50)
Malattie endocrine e metaboliche	33	(3,60)	88	(2,60)	121	(2,80)	106	(3,30)	157	(3,30)	263	(3,30)	139	(3,40)	245	(3,00)	384	(3,10)
Disturbi psichici e comportamentali	15	(1,70)	49	(1,40)	64	(1,50)	51	(1,60)	72	(1,50)	123	(1,60)	66	(1,60)	121	(1,50)	187	(1,50)
Malattie del sistema nervoso e organi di senso	38	(4,20)	108	(3,10)	146	(3,40)	124	(3,90)	211	(4,40)	335	(4,20)	162	(4,00)	319	(3,90)	481	(3,90)
Malattie del sistema circolatorio	280	(30,90)	860	(24,90)	1.140	(26,20)	872	(27,40)	1.325	(27,90)	2.197	(27,70)	1.152	(28,20)	2.185	(26,70)	3.337	(27,20)
Malattie dell'apparato respiratorio	99	(10,90)	377	(10,90)	476	(10,90)	253	(8,00)	377	(7,90)	630	(8,00)	352	(8,60)	754	(9,20)	1.106	(9,00)
Malattie dell'apparato digerente	27	(3,00)	81	(2,30)	108	(2,50)	85	(2,70)	124	(2,60)	209	(2,60)	112	(2,70)	205	(2,50)	317	(2,60)
Malattie dell'apparato genitourinario	18	(2,00)	76	(2,20)	94	(2,20)	99	(3,10)	109	(2,30)	208	(2,60)	117	(2,90)	185	(2,30)	302	(2,50)
Traumatismi e avvelenamenti	27	(3,00)	59	(1,70)	86	(2,00)	104	(3,30)	121	(2,60)	225	(2,80)	131	(3,20)	180	(2,20)	311	(2,50)
COVID-19	113	(12,50)	887	(25,70)	1.000	(23,00)	447	(14,10)	747	(15,70)	1.194	(15,10)	560	(13,70)	1.634	(19,90)	2.194	(17,90)
Altre cause di decesso	27	(3,00)	109	(3,20)	136	(3,10)	90	(2,80)	132	(2,80)	222	(2,80)	117	(2,90)	241	(2,90)	358	(2,90)
Mancante	9	(1,00)	67	(1,90)	76	(1,70)	116	(3,70)	183	(3,90)	299	(3,80)	125	(3,10)	250	(3,10)	375	(3,10)
Totale	905	(100,00)	3.450	(100,00)	4.355	(100,00)	3.177	(100,00)	4.745	(100,00)	7.922	(100,00)	4.082	(100,00)	8.195	(100,00)	12.277	(100,00)

Tabella 3. Distribuzione della mortalità specifica per causa, per periodo.

Table 3. Distribution on cause-specific mortality, by period.

RASSEGNE E ARTICOLI

Caratteristiche	PERIODO 1 01.03.2020-31.05.2020				PERIODO 2 01.06.2020-31.05.2021				PERIODO 3 01.03.2020-31.05.2021			
	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)
	Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati	
Classe d'età (anni)												
70-74	54 / 838.173	339 / 1.408.664	1,00#	662 / 3.207.319	1.083 / 5.373.527	1,00#	716 / 4.045.492	1.422 / 6.782.191	1,00#			
75-80	64 / 938.293	428 / 1.512.053	1,14 (0,99-1,30)	729 / 3.562.089	1.206 / 5.713.346	1,01 (0,95-1,08)	793 - 4.500.382	1.634 / 7.225.399	1,03 (0,98-1,10)			
80-84	99 / 1.140.976	592 / 1.777.061	1,36 (1,20-1,54)	926 / 4.254.728	1.347 / 6.607.757	1,02 (0,96-1,08)	1.025 - 5.395.704	1.939 / 8.384.818	1,08 (1,02-1,14)			
85-90	87 / 875.633	528 / 1.334.118	1,63 (1,44-1,85)	720 / 3.176.252	1.090 / 4.787.629	1,13 (1,06-1,21)	807 - 4.051.885	1.618 / 6.121.747	1,23 (1,16-1,30)			
90+	67 / 539.101	330 / 786.766	1,87 (1,62-2,15)	444 / 1.831.392	643 / 2.646.152	1,28 (1,18-1,38)	511 - 2.370.493	973 / 3.432.918	1,40 (1,31-1,49)			
Genere												
Maschi	201 / 2.118.885	1.222 / 3.318.257	1,00#	1.849 - 7.783.618	2.887 - 12.144.093	1,00#	2.050 / 9.902.503	4.109 / 15.462.350	1,00#			
Femmine	170 / 2.213.291	995 / 3.500.405	0,75 (0,70-0,81)	1.632 / 8.248.162	2.482 / 12.984.318	0,80 (0,77-0,84)	1.802 - 10.461.453	3.477 / 16.484.723	0,79 (0,76-0,82)			
Terapia farmacologica												
No	35 / 424.544	207 / 824.499	1,00#	248 - 1.619.150	524 - 3.119.737	1,00#	283 / 2.043.694	731 / 3.944.236	1,00#			
Politerapie	124 / 1.700.629	706 / 2.769.417	0,95 (0,82-1,09)	6.411.077	1.901 / 10.386.723	1,12 (1,04-1,22)	1.343 - 8.111.706	2.607 / 13.156.140	1,08 (1,01-1,16)			
Iperterapie	212 / 2.207.003	1.304 / 3.224.746	1,34 (1,17-1,54)	2.014 / 8.001.553	2.944 / 11.621.951	1,49 (1,38-1,61)	2.226 - 10.208.556	4.248 / 14.846.697	1,45 (1,36-1,56)			
Indice di Charlson												
0	227 / 3.319.775	1.464 / 5.268.496	1,00#	2.545 / 12.469.779	3.858 / 19.728.217	1,00#	2.772 / 15.789.554	5.322 / 24.996.713	1,00#			
1	55 / 365.259	315 / 579.377	1,81 (1,62-2,03)	332 / 1.307.171	573 / 2.047.202	1,27 (1,18-1,36)	387 - 1.672.430	888 / 2.626.579	1,39 (1,31-1,48)			
2+	89 / 647.142	438 / 970.789	1,53 (1,39-1,69)	604 / 2.254.830	938 / 3.352.992	1,29 (1,22-1,37)	693 - 2.901.972	1.376 / 4.323.781	1,35 (1,28-1,41)			
Infezione da COVID-19												
	371 / 4.332.176	2.217 / 6.818.662	3,88 (3,48-4,33)	3.481 / 16.031.780	5.369 / 25.128.411	1,00 (0,96-1,05)	3.852 / 20.363.956	7.586 / 31.947.073	1,28 (1,23-1,33)			

Categoria di riferimento: contattati / Reference category: contacted patients

Tabella 4. Hazard ratio e rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) dell'infezione da COVID-19 per periodo tra pazienti contattati e non contattati.

Table 4. Hazard ratios and 95% confidence intervals for COVID-19 infection, by period, between contacted and non-contacted patients.

RASSEGNE E ARTICOLI

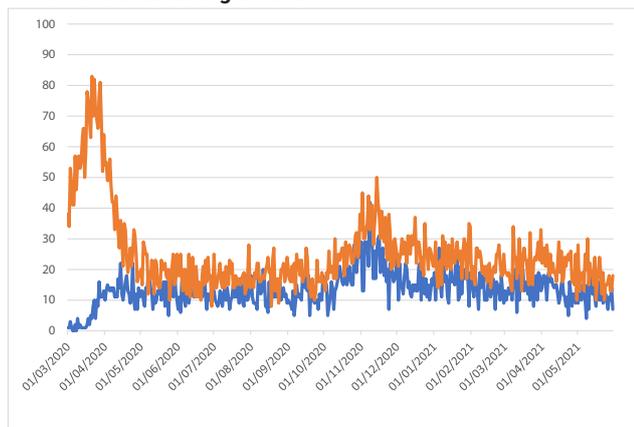
Caratteristiche	PERIODO 1 01.03.2020-31.05.2020				PERIODO 2 01.06.2020-31.05.2021				PERIODO 3 01.03.2020-31.05.2021			
	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)	Eventi/popolazione tempo*		HR (IC95%)
	Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati		Contattati	NON contattati	
Classe d'età (anni)												
70-74	65 / 837.564	295 / 1.407.663	1,00#	367 / 324.7336	592 / 5447.688	1,00#	432 / 4.084.900	887 / 6.855.351	1,00#	432 / 4.084.900	887 / 6.855.351	1,00#
75-80	74 / 937.244	370 / 1.510.806	1,11 (0,97-1,28)	442 / 3.599.190	757 / 5.783.847	1,13 (1,04-1,23)	516 / 4.536.434	1.127 / 7.294.653	1,13 (1,05-1,21)	516 / 4.536.434	1.127 / 7.294.653	1,13 (1,05-1,21)
80-84	114 / 1.139.976	472 / 1.776.886	1,25 (1,10-1,43)	615 / 4.298.559	988 / 6.672.293	1,31 (1,21-1,42)	729 / 5.438.535	1.460 / 8.449.179	1,30 (1,21-1,39)	729 / 5.438.535	1.460 / 8.449.179	1,30 (1,21-1,39)
85-90	106 / 874.671	425 / 1.334.345	1,55 (1,35-1,77)	522 / 3.202.326	814 / 4.839.255	1,54 (1,42-1,67)	628 / 4.076.997	1.239 / 6.173.600	1,55 (1,44-1,66)	628 / 4.076.997	1.239 / 6.173.600	1,55 (1,44-1,66)
90+	77 / 538.867	215 / 788.242	1,54 (1,32-1,80)	331 / 1.849.088	474 / 2.685.615	1,80 (1,64-1,98)	408 / 2.387.955	689 / 3.473.857	1,73 (1,60-1,88)	408 / 2.387.955	689 / 3.473.857	1,73 (1,60-1,88)
Genere												
Maschi	254 / 2.116.431	1.069 / 3.315.032	1,00#	1.306 / 7.855.970	2.066 / 12.270.408	1,00#	1.560 / 9.972.401	3.135 / 15.585.440	1,00#	1.560 / 9.972.401	3.135 / 15.585.440	1,00#
Femmine	182 / 2.211.891	708 / 3.502.910	0,63 (0,58-0,68)	971 / 8.340.529	1.559 / 13.158.290	0,67 (0,64-0,71)	1.153 / 1.0552.420	2.267 / 16.661.200	0,66 (0,63-0,69)	1.153 / 1.0552.420	2.267 / 16.661.200	0,66 (0,63-0,69)
Terapia farmacologica												
No	34 / 424.389	140 / 825.339	1,00#	128 / 1.636.782	295 / 3.166.058	1,00#	162 / 2.061.171	435 / 3.991.397	1,00#	162 / 2.061.171	435 / 3.991.397	1,00#
Politerapie	140 / 1.699.568	549 / 2.769.939	1,09 (0,92-1,29)	725 / 6.478.113	1.173 / 10.515.012	1,22 (1,10-1,36)	865 / 8.177.681	1.722 / 13.284.951	1,18 (1,08-1,29)	865 / 8.177.681	1.722 / 13.284.951	1,18 (1,08-1,29)
Iperterapie	262 / 2.204.365	1.088 / 3.222.664	1,66 (1,42-1,95)	1.424 / 8.081.604	2.157 / 11.747.628	1,88 (1,70-2,08)	1.686 / 10.285.969	3.245 / 14.970.292	1,82 (1,67-1,98)	1.686 / 10.285.969	3.245 / 14.970.292	1,82 (1,67-1,98)
Indice di Charlson												
0	268 / 3.316.782	1.182 / 5.267.951	1,00#	1.568 / 12.604.656	2.495 / 19.958.994	1,00#	1.836 / 15.921.438	3.677 / 25.226.945	1,00#	1.836 / 15.921.438	3.677 / 25.226.945	1,00#
1	64 / 364.967	231 / 579.891	1,64 (1,44-1,86)	262 / 1.317.884	427 / 2.076.768	1,46 (1,34-1,58)	326 / 1.682.851	658 / 2.656.659	1,51 (1,41-1,62)	326 / 1.682.851	658 / 2.656.659	1,51 (1,41-1,62)
2+	104 / 646.573	364 / 970.100	1,50 (1,35-1,67)	447 / 2.273.959	703 / 3.392.936	1,45 (1,36-1,55)	551 / 2.920.532	1.067 / 4.363.036	1,47 (1,39-1,55)	551 / 2.920.532	1.067 / 4.363.036	1,47 (1,39-1,55)
Ricoveri per COVID-19												
	436 / 4.328.322	1.777 / 6.817.942	2,66 (2,39-2,95)	2.277 / 16.196.499	3.625 / 25.428.698	1,05 (0,99-1,10)	2.713 / 20.524.821	5.402 / 32.246.640	1,31 (1,25-1,37)	2.713 / 20.524.821	5.402 / 32.246.640	1,31 (1,25-1,37)

Categoria di riferimento: contattati / Reference category: contacted patients

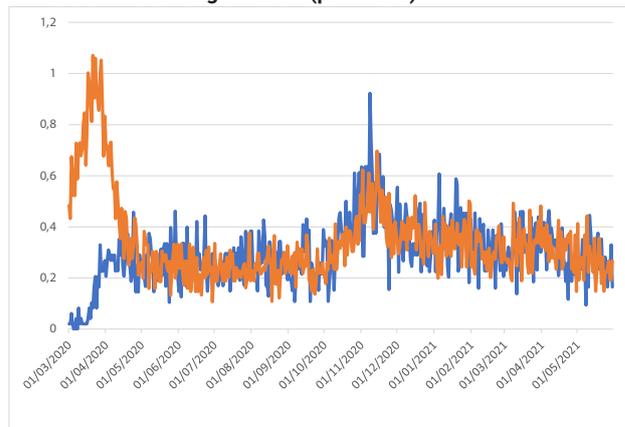
Tabella 5. Hazard ratio e rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per ricoveri per COVID-19 per periodo tra pazienti contattati e non contattati.
Table 5. Hazard ratios and 95% confidence intervals for COVID-19 hospitalisation by period between contacted and non-contacted patients.

RASSEGNE E ARTICOLI

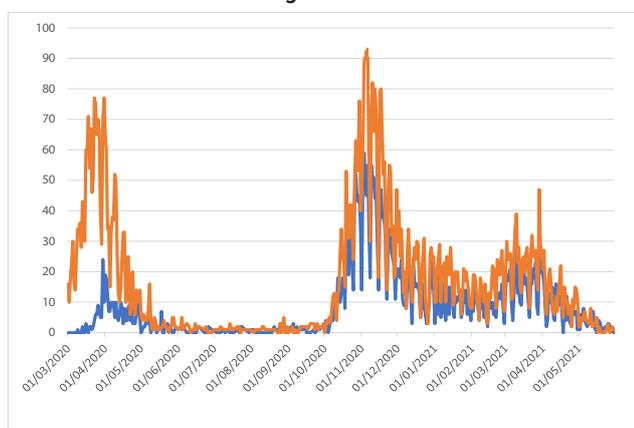
A. Numero di decessi giornalieri



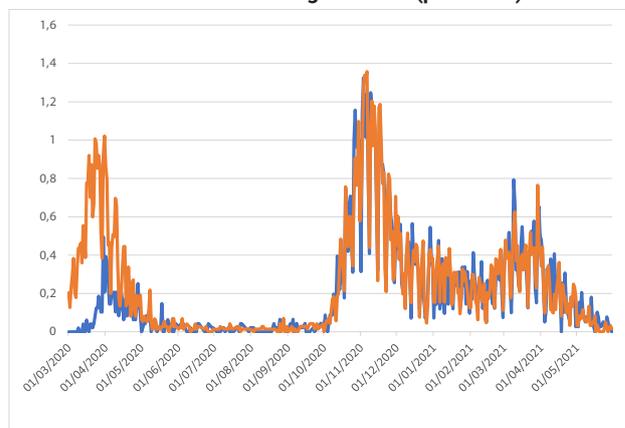
B. Tassi di mortalità giornalieri (per 1.000)



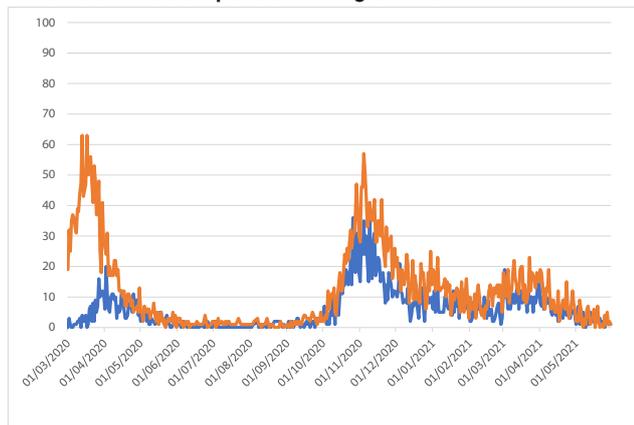
C. Numero di casi COVID-19 giornalieri



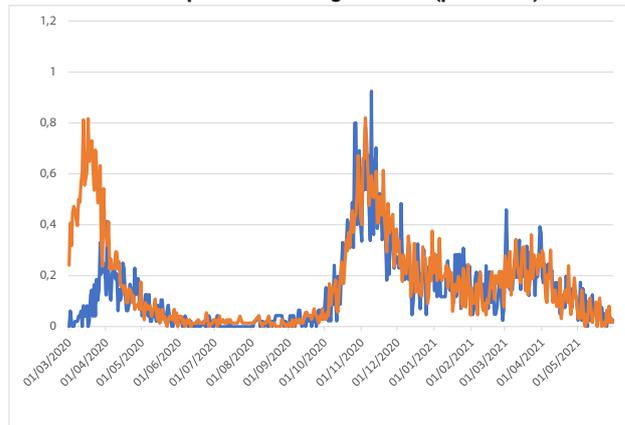
D. Tassi di infezioni COVID-19 giornaliere (per 1.000)



E. Numero di ricoveri per COVID-19 giornalieri



F. Tassi di ricoveri per COVID-19 giornalieri (per 1.000)



■ Pazienti NON contattati

■ Pazienti contattati

Figura 1. Numero di eventi (A, C, E) e tassi giornalieri (B, D, F), per mortalità (A, B), casi di COVID-19 (C, D) e ricoveri (E, F).

Figure 1. Number of events (A, C, E) and daily rates (B, D, F) for mortality (A, B), COVID-19 cases (C, D), and hospitalization (E, F).

mesi successivi e di 1,05 (IC95% 0,92-1,19) per l'intero studio, mostrando una sostanziale non differenza dei due gruppi messi a confronto. Il confronto del rischio di ricovero per COVID-19 mostra un eccesso non significativo per il gruppo non contattato a 3 mesi: 1,20 (IC95% 0,81-1,77), che permane sostanzialmente in-

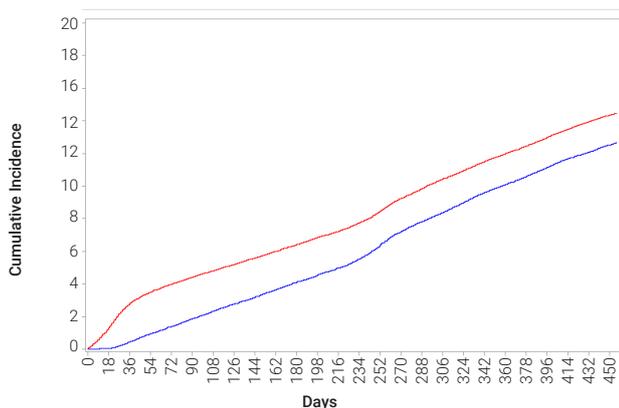
riato nei 15 mesi successivi (HR 1,15; IC95% 0,92-1,43) e nei 15 mesi dello studio (HR 1,16; IC95% 0,95-1,41).

Discussione

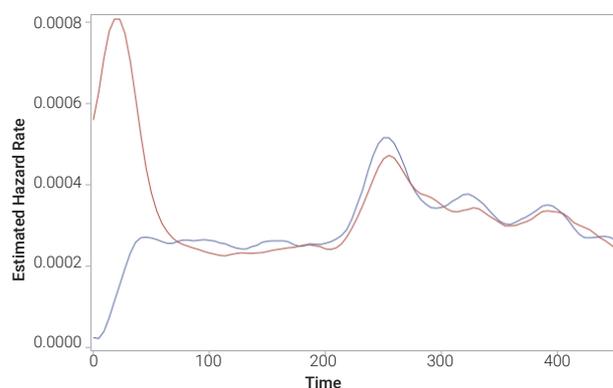
Lo studio presenta l'estensione a un anno della valutazione rapida di un intervento sviluppato su una

RASSEGNE E ARTICOLI

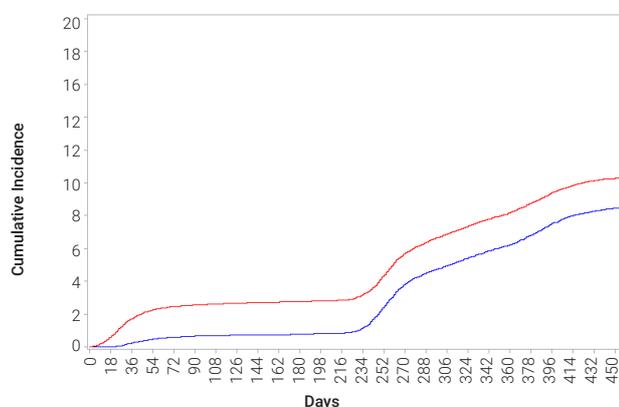
A. Mortalità cumulativa



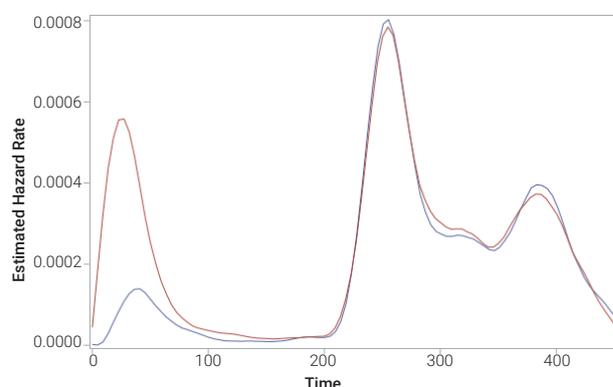
B. Hazard ratio per la mortalità



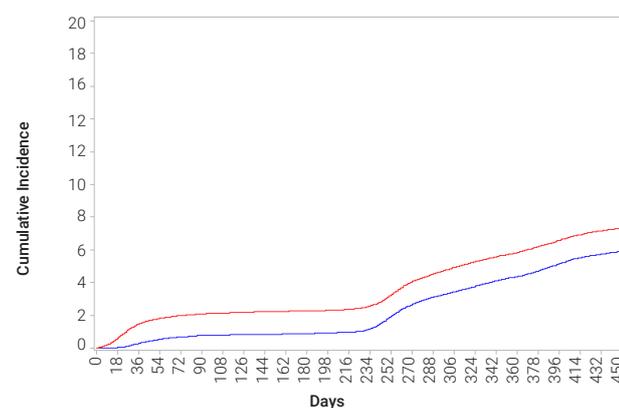
C. Incidenza cumulativa di infezione da COVID-19



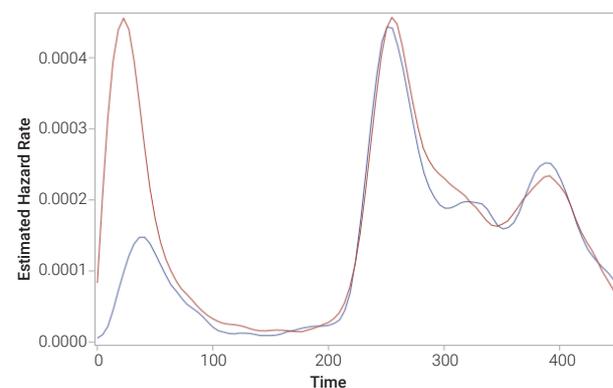
D. Hazard ratio per l'infezione da COVID-19



E. Incidenza cumulativa di ricovero per COVID-19



F. Hazard ratio del ricovero per COVID-19



■ Pazienti contattati

■ Pazienti NON contattati

Figura 2. Curve cumulative (A, C, E) e degli hazard ratio (B, D, F) per mortalità (A, B), incidenza di COVID-19 (C, D) e ricoveri (E, F).

Figure 2. Cumulative curve (A, C, E) and hazard ratio curve (B, D, F) for mortality (A, B), COVID-19 incidence (C, D), and hospitalization (E, F).

coorte a rischio elevato di decedere durante la prima fase epidemica.¹¹ Rispetto ai risultati riportati nella pubblicazione precedente,¹¹ questo lavoro estende il follow-up ai periodi successivi al primo (periodo 2 e periodo 3 complessivo); inoltre, basandosi su dati amministrativi ora consolidati, è stato possibile in-

cludere un maggior numero di eventi nel periodo 1. Le stime di mortalità così ottenute, infezioni da COVID-19 e ospedalizzazioni riferite al primo periodo risultano coerenti con le stime riportate nella pubblicazione precedente.¹¹

I risultati della presente analisi mettono in eviden-

RASSEGNE E ARTICOLI

za un effetto quasi inatteso: il vantaggio del gruppo contattato con l'intervento informativo da parte dei medici di medicina generale termina con la fine del lockdown nazionale e il confronto dei due gruppi nel follow-up successivo mostra rischi del tutto sovrapponibili per tutti gli *outcome* indagati. Lo studio sui famigliari conviventi suggerisce che, per quelli afferenti al gruppo contattato, esiste una protezione sia per i ricoveri sia per la mortalità, ma, per le dimensioni limitate e la presenza di *bias* di selezione ancora più rilevanti, i risultati sono sicuramente da valutare molto criticamente.

Nel caso specifico, deve essere considerata con attenzione la mancanza di randomizzazione e il potenziale accumulo di eventi nel gruppo dei soggetti non raggiunti dalle telefonate dei MMG per il verificarsi di eventi (decessi/ricoveri) che potrebbero concentrarsi nel gruppo dei non contattati, aumentando, di fatto, l'effetto protettivo osservato per i pazienti chiamati. L'analisi di sensibilità, prodotta confrontando i due gruppi tramite l'*intention-to-treat* del medico all'intervento, riproduce le direzioni degli effetti osservati nello studio principale. Tuttavia, il potenziale *bias* nella selezione non è stato completamente annullato, in quanto i medici aderenti potrebbero essere in generale più portati ad avere un livello di comunicazione maggiore con i pazienti rispetto ai medici non aderenti. Per risolvere completamente il *bias*, sarebbe stata necessaria la rilevazione dei contatti degli MMG che non si sono concretizzati in un intervento, ma, a causa del contesto emergenziale in cui si è sviluppato lo studio, questa rilevazione non è stata effettuata dal MMG. L'analisi per *intention-to-treat* mostra che il vantaggio è inferiore rispetto alla stima ottenuta senza questa correzione e fornisce una stima più verosi-

mile dell'effetto dell'intervento di informazione/formazione. Mostra, inoltre, che il vantaggio protettivo dall'intervento permane nel tempo.

Nella letteratura internazionale, non ci sono valutazioni di interventi in popolazione paragonabili, mentre la stampa nazionale presenta numerose dichiarazioni rispetto al tema che la medicina territoriale avrebbe potuto variare la storia di questa epidemia riducendo gli effetti avversi sulla popolazione. Tuttavia, a quasi tre anni dall'inizio dell'epidemia, è necessario sviluppare una riflessione più articolata. Il primo periodo pandemico è stato caratterizzato da un complesso di situazioni del tutto peculiari: • non era disponibile alcun trattamento farmacologico di provata efficacia; • i pazienti presentavano una sintomatologia respiratoria ingravescente trattabile impegnando le terapie intensive; • la disponibilità di tamponi molecolari era estremamente limitata rispetto alle esigenze, riducendo, di fatto, le capacità di tracciamento e di isolamento; questa situazione ha determinato il primo lockdown; • la coesistenza di un lockdown nazionale che limitava la circolazione della popolazione, la chiusura degli studi dei medici di medicina generale, degli ambulatori degli ospedali e l'impegno quasi esclusivo degli ospedali per le emergenze convenzionali e per il ricovero dei pazienti COVID-19 hanno generato una paralisi diffusa del sistema sanitario.

In presenza di una situazione simile, occorre chiedersi quali potessero essere le capacità di reazione della medicina territoriale, considerando che il virus entrava in una popolazione immunologicamente vergine e i soggetti con condizioni croniche preesistenti (il 30% della popolazione, che per l'ATS di Milano vuol dire oltre 1 milione di abitanti) costituivano il gruppo che subiva gli effetti più gravi dell'infezio-

	Pazienti di MMG aderenti			Pazienti di MMG non aderenti			HR#	(IC 95%)
	Eventi		Popolazione	Eventi		Popolazione		
	n.	(%)	n.	n.	(%)	n.		
Mortalità								
Periodo 1	2.641	(3,29)	80.226	1.714	(3,64)	47.066	1,12	(1,05-1,19)
Periodo 2	8.201	(10,57)	77.597	4.926	(10,86)	45.340	1,04	(1,01-1,08)
Infezione								
Periodo 1	1.559	(1,94)	80.226	1.074	(2,28)	47.066	1,18	(1,09-1,27)
Periodo 2	5.593	(7,21)	77.597	3.256	(7,18)	45.340	0,99	(0,95-1,04)
Ricoveri								
Periodo 1	1.391	(1,73)	80.226	918	(1,95)	47.066	1,12	(1,03-1,22)
Periodo 2	3.650	(4,70)	77.597	2.264	(4,99)	45.340	1,06	(1,01-1,12)

Tabella 6. Analisi di sensibilità: approccio *intention-to-treat* per il primo (31.03.2020-31.05.2020) e il secondo (01.06.2020-31.05.2021) periodo di studio.

Table 6. Sensibility analysis: *intention-to-treat* approach for the first (31.03.2020-31.05.2020) and the second (01.06.2020-31.05.2021) study period

RASSEGNE E ARTICOLI

ne con la necessità di un trattamento che non poteva essere erogato se non in ospedale.

Durante la prima ondata, l'unico intervento di sanità pubblica di ormai provata efficacia nel ridurre la circolazione del virus nella popolazione, quindi anche gli effetti sul sistema sanitario, è stato l'istituzione del *lockdown* prima regionale e, quasi contestualmente, nazionale.

Pur in presenza di un *lockdown* nazionale, i risultati di questo studio mettono in evidenza che un intervento formativo e informativo condotto da una figura di riferimento per il paziente – in un momento in cui i parenti mantenevano l'usuale accesso ai cronici complessi e le persone continuavano le loro normali attività quotidiane, anche uscendo dalle proprie abitazioni – ha prodotto una riduzione dei contagi nel gruppo trattato e di conseguenza anche i ricoveri e i decessi. Dato confermato dalla valutazione della mortalità specifica per causa che mostra una mortalità proporzionale estremamente più alta nel gruppo non contattato. Ciò mostra che il supporto informativo ha prodotto un effetto che si è aggiunto agli effetti del *lockdown*, anche se la popolazione selezionata dai MMG era quella maggiormente in carico alla medicina territoriale, come messo in evidenza dalla maggiore adesione alle vaccinazioni e la maggior propensione al trattamento.

Questo studio, unico a livello nazionale, ha identificato i criteri per definire la coorte dei suscettibili estratti dalla popolazione della più grande area metropolitana italiana su cui l'epidemia è iniziata e ha prodotto maggiori effetti rispetto al resto dell'Italia. Va sottolineato che, al supporto informativo qui presentato, deve essere sommato l'effetto del supporto sociale, che ha visto quasi il 10% dei soggetti inclusi nello studio essere presi in carico dai servizi sociali dei Comuni che li hanno supportati durante tutto il primo *lockdown*; non è stato possibile introdurre nelle analisi questa ulteriore componente, essendo l'iniziativa solo nei trattati. Ciò sottolinea ulteriormente che il vero limite dello studio è rappresentato dalla possibile selezione della popolazione in studio, che non può essere controllata completamente dall'utilizzo di metodi multivariati, non essendo stata possibile una randomizzazione.

Alla fine del primo *lockdown*, la circolazione virale nella popolazione dell'ATS era molto bassa,² con una limitata possibilità di mettere in luce effetti differenti nelle due coorti. Dopo l'estate, l'innesco causato dai rientri estivi e dalla circolazione della prima variante virale ha prodotto la seconda ondata.

Durante la seconda ondata, sono stati potenziati i sistemi di tracciamento e di informazione della popolazione, anche con sistemi automatici, che hanno colmato il *gap* informativo della prima ondata in

una popolazione che comunque sentiva parlare degli effetti dell'epidemia come prima notizia dei telegiornali da ormai più di 6 mesi. Contemporaneamente, ATS di Milano ha sviluppato ulteriori sistemi di sorveglianza basati su modelli di stratificazione di tutti i casi identificati per includere quelli a maggior rischio di eventi sfavorevoli in protocolli di sorveglianza finalizzati a indirizzarli precocemente, nel caso di variazioni della sintomatologia, al medico di medicina generale e al ricovero.¹² In più, durante la seconda ondata erano disponibili evidenze maggiormente consolidate sull'utilizzo di farmaci per controllare la malattia, come antinfiammatori e anti-coagulanti che diventavano strategie terapeutiche utilizzabili anche dalla medicina territoriale, specialmente sui pazienti a minore rischio di evolutività o in fase iniziale della sintomatologia. Alla fine della seconda ondata, la disponibilità di una vaccinazione e di trattamenti farmacologici anche solo in via sperimentale, inclusi antivirali e anticorpi monoclonali,^{15,16} ha contribuito a modificare il decorso di questa epidemia.¹⁷ Contemporaneamente, l'ingresso di varianti molto più infettive, con una proporzione di soggetti asintomatici sempre più importante e con un minore necessità di accesso a trattamenti ospedalieri, ha definitivamente modificato l'impegno del sistema sanitario che, comunque, nei due anni trascorsi si è adattato, diventando più dinamico e più resiliente agli effetti dell'epidemia.

In conclusione, i risultati di questo studio osservazionale condotto su una popolazione ad alto rischio, teso a valutare l'effetto di diverse modalità di intervento dei MMG, raccontano l'adattamento e l'evoluzione di tutto il sistema sociosanitario che è stato impegnato nel corso di questa epidemia. L'evidenza di un effetto limitato al periodo del primo *lockdown* nel gruppo dei trattati appare, invece, un risultato atteso nell'ipotesi che il sistema di supporto nel corso dell'epidemia si sia esteso a tutta la popolazione, integrato con un sistema di supporto farmacologico importante e con una medicina territoriale che si è organizzata per meglio intervenire sui pazienti e, successivamente, dal 27.12.2020, con la partenza della campagna vaccinale, che ha coinvolto inizialmente i pazienti della classe di età specifica della coorte in studio.

La vera riflessione finale è che è necessario porre particolare attenzione, anche nella messa a regime del PNRR e nella prospettiva dell'attuazione di piani preventivi nei confronti di una nuova sfida pandemica (*preparadness*), nello sviluppare servizi di epidemiologia che abbiano capacità di risposta e che siano in grado di pensare e affiancare strategie di sistema, di pianificare interventi – ponendo in essere modalità di azione, anche diversificate, ma con la caratte-

RASSEGNE E ARTICOLI

ristica di poter essere valutate - affiancando lo sviluppo dei sistemi informativi e valutando l'efficacia complessiva delle strategie in tempi brevi al fine di poter sviluppare e adattare nuove parti di sistema. In questo momento, in cui viene data così tanta rilevanza al potenziamento della medicina territoriale e allo sviluppo della medicina di prossimità, è importante riflettere su come sviluppare un'epidemiologia di sanità pubblica sempre più organizzata, efficiente e pronta a rispondere con tempi rapidi e mutamenti organizzativi importanti in modo che diventi una delle funzioni centrali del sistema sanitario nazionale. Inoltre, verificata l'efficacia di iniziative attive di prevenzione primaria nella riduzione di mortalità e

contagio in caso di epidemie/pandemie e verificata la variabilità dei comportamenti dei MMG (considerando che meno della metà ha aderito), un sistema di sanità pubblica deve interrogarsi su quali siano le strategie per raggiungere tutti gli assistiti. In questo senso, le funzioni degli infermieri di famiglia o comunità all'interno delle case di comunità potrebbero costituire una risposta, purché venga affrontato il nodo della privacy per le forme di medicina di iniziativa che non sempre sono operate direttamente dai MMG.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Bibliografia

- Sandrini M, Andreano A, Murtas R et al. Assessment of the Overall Mortality during the COVID-19 Outbreak in the Provinces of Milan and Lodi (Lombardy Region, Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6) Suppl 2:244-51.
- 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.
- Murtas R, Decarli A, Russo AG. Trend of pneumonia diagnosis in emergency departments as a COVID-19 surveillance system: a time series study. *BMJ Open* 2021;11(2):e044388.
- Tunesi S, Sandrini M, Russo AG. Description of excess of overall and cause-specific mortality in the Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan (Lombardy Region, Northern Italy) in 2020. *Epidemiol Prev* 2022;46(5-6):312-23.
- 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.
- 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.
- Consolazio D, Murtas R, Tunesi S et al. A comparison between Omicron and earlier COVID-19 variants' disease severity in the Milan area, Italy. *Front Epidemiol* 2022;2: 891162.
- Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19. Disponibile all'indirizzo: <https://aifa.gov.it/aggiornamenti-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19> (ultimo accesso: 06.06.2022).
- World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 29.03.2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (ultimo accesso: 06.06.2022).
- Koutsakos M, Wheatley AK, Laurie K, Kent SJ, Rockman S. Influenza lineage extinction during the COVID-19 pandemic? *Nat Rev Microbiol* 2021;19(12):741-42.
- Russo AG, Faccini M, Bergamaschi W, Riussi A. Strategy to reduce adverse health outcomes in subjects highly vulnerable to COVID-19: results from a population-based study in Northern Italy. *BMJ Open* 2021;11(3):e046044.
- Murtas R, Morici N, Cogliati C et al. Algorithm for Individual Prediction of COVID-19-Related Hospitalization Based on Symptoms: Development and Implementation Study. *JMIR Public Health Surveill* 2021;7(11):e29504.
- Andreano A, Murtas R, Tunesi S, Gervasi F, Magnoni P, Russo AG. Development of a multivariable model predicting mortality risk from comorbidities in an Italian cohort of 18,286 confirmed COVID-19 cases aged 40 years or older. *Epidemiol Prev* 2021;45(1-2):100-9.
- Ministero della salute. Uso dei test antigenici rapidi per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, con particolare riguardo al contesto scolastico. Circolare ministeriale n.314700 del 29.09.2020.
- Sabelli C. Antivirali contro SARS-CoV-2: come funzionano e come sono stati scoperti. *Scienza in rete*, 12.02.2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.scienzainrete.it/articolo/antivirali-contro-sars-cov-2-come-funzionano-e-come-sono-stati-scoperti/chiara-sabelli/2022>
- Lloyd EC, Gandhi TN, Petty LA. Monoclonal Antibodies for COVID-19. *JAMA* 2021;325(10):1015.
- Ministero della Salute. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Circolare ministeriale n.3435 del 10.02.2022.